



En lymfkörtel i förstoring. Det som är färgat grönt i bilden är stromaceller, blått är vita blodkroppar och det som är rött är blod- och lymfkärl.

VILL FÖRSTÅ HUR ÖSTROGEN OCH IMMUNFÖRSVAR SAMSPELAR

Ulrika Islander, docent vid Institutionen för medicin, Göteborgs universitet, skulle vilja hitta nya läkemedel mot ledgångsreumatism och benskörhet. Även om östrogen har god effekt vid båda dessa tillstånd är det olämpligt att använda som långtidsbehandling eftersom risken för till exempel bröstcancer ökar.

En person med reumatoid artrit det vill säga ledgångsreumatism, har en kraftig inflammation i lederna. Denna inflammation ökar också risken för benskörhet.

Kvinnor har ökad risk att utveckla både ledgångsreumatism och benskörhet efter klimakteriet när östrogennivåerna sjunker, men även om östrogen som behandling kan dämpa dessa tillstånd är det alltså inget bra alternativ på lång sikt.

Vid en inflammation är immunförsvaret aktiverat och lymfkörtlarna inblandade. En celltyp som finns där, är så kallade Th17-celler. Det är en typ av lymfocyt, alltså vit blodkropp, som Ulrika Islander ägnat lite extra uppmärksamhet åt. Så länge Th17-cellerna stannar kvar i lymfkörtlarna händer inget. Det är när de vandrar ut i kroppen som både leder och skelett påverkas. Ulrika Islander har visat att östrogen får Th17-cellerna att stanna kvar i lymfkörtlarna och hon vill nu ta reda på hur.



ULRIKA ISLANDER
docent vid Institutionen för medicin,
Göteborgs universitet



ÖSTROGEN PÅVERKAR LYMFOCYTENS STÖDJEVÄVNAD

Till sin hjälp har hon specialdesignade, så kallade transgena, musstammar där receptorn för östrogen slagits ut i olika celltyper. Hon har kunnat visa att östrogenet inte framförallt har direkt effekt på Th17-cellerna men däremot troligen på en annan typ av celler i lymfkörteln, stromacellerna som bildar en sorts stödjevävnad. För att bekräfta att det är så har hon utvecklat en transgen mus som saknar östrogenreceptorer i just stromacellerna i lymfkörtlarna.

– När vi undersökte den nya transgena musen såg vi att den hade lägre bentäthet än kontrollmössen, men var för övrigt helt frisk. Inga effekter i några andra organ och inga tecken på inflammation. Däremot upptäckte vi att den saknade östrogenreceptorer också hos stromaceller i benmärg. Problemet med det, är att om man ska använda denna mus för att forska på artrit, måste man komma ihåg att östrogensignaleringen är påverkad både i benmärg och lymfkörtlar, säger Ulrika Islander.

MÖJLIGHET ATT TOLKA RESULTATEN RÄTT

Det positiva med det oväntade fyndet var att det ledde till ett nytt forskningsprojekt som handlar om hur östrogen också kan påverka lederna genom sin effekt på benmärg.

I ett prov med celler identifierar flödescytometern de olika celltyperna genom att de är inmärkt med antikroppar. Skillnaden mellan denna apparat och den beställda cellsorteraren är att cellerna efter identifiering kommer att kunna tas tillvara och studeras vidare.

Nu tittar en person i forskargruppen vidare på just detta.

– Vi är glada att vi snabbt insåg att östrogenreceptorerna inte slagits ut bara i lymfkörtel som var meningen. Det gör ju att vi kan tolka våra resultat rätt. När vi tittar på vad som händer i skelett vid artrit måste vi komma ihåg att vi inte har något nolläge eftersom stromacellerna även i benmärg saknar östrogenreceptorer. Effekter på mössens leder och skelett går ju via både lymfkörtlarna och benmärgen och när dessa möss förlorar ben kan det också bero på att den redan har lägre bentäthet, säger Ulrika Islander.

En fråga som är aktuell på hennes labb just nu är hur stromacellerna i lymfkörteln får Th17-cellerna att stanna kvar där, och inte gå ut i cirkulationen och ställa till skada.

– Möjligtvis skickar östrogenet en signal till stromacellerna att producera mer eller mindre av någon viss molekyl, och på det sättet påverka förflyttningen av Th17-celler ut ur lymfkörtlarna. Vi har en kandidatmolekyl som vi undersöker just nu.

Ulrika Islander har i sin forskning sett att östrogenets effekt på immunförsvaret är väldigt komplex vilket kan påverka även andra organ än ben och leder.

– Kvinnor i fertil ålder har till exempel högre risk än män att utveckla astma och

blir ofta mer sjuka i influensa. Det skulle kunna vara en effekt av de högre östrogen-nivåerna. I ett annat projekt undersöker vi därför nu hur östrogensignalering i lymfkörtlarnas stromaceller påverkar immunförsvaret vid inflammation i luftvägarna.

CELLSOPPA SORTERAS OCH KAN ODLAS VIDARE

För att studera stromacellerna i detalj och undersöka vad de tillverkar behöver man kunna sortera ut just de cellerna ur ett prov med en blandning av celler. Till detta behövs en cellsorterare, och det är till en sådan anslaget från Lundbergstiftelsen ska gå.

– Den kan effektivt, specifikt och sterilt sortera ner olika celltyper i olika rör så att man sedan kan odla dem vidare i cellodling. Först märker man in cellsoppan med färgmärkta antikroppar mot specifika ytproteiner som finns på just den celltyp man vill ha tag i. Sedan är det en laser som sorterar cellerna. I cellodling kan vi sedan stimulera stromacellerna med östrogen och undersöka vilka proteiner detta får dem att tillverka.

Att ta reda på mekanismen för östrogenets goda effekter på skelett och leder är vad Ulrika Islander skulle vilja. Det skulle öppna för möjligheten att utveckla läkemedel som efterliknar östrogenets positiva effekter men utan att på köpet få med de negativa.

Doktoranden Aidan Barrett undersöker immunceller från lunga i mikroskop. Det som syns i mikroskopet visas också på skärmen.

