

Små fettämnen kan ha stor roll vid utveckling av ateroskleros

LÅGA ANTIKROPPSNIVÅER KAN BIDRA TILL VANLIGA FOLKSJUKDOMAR, »STENÅLDERSLIV« GER HÖGRE HALTER VIKTIGA SKYDDSMARKÖRER

Kronisk inflammation är typiskt för flera stora sjukdomsgrupper som är viktiga i västvärldens sjukdomspanorama och i ökande grad i utvecklingsländerna: hjärt-kärlsjukdom och ateroskleros, reumatiska och autoimmuna sjukdomar, diabetes och demens samt i någon mån cancer.

Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i västvärlden, och en central orsak är ateroskleros. Typiska inslag i drabbade artärer är ansamling av döda celler, oxiderat LDL som tas upp i makrofager som omvandlas till tröga skumceller (foam cells) samt aktiverade immunologiska celler.

Små fettämnen kan spela stor roll

En viktig orsak till hjärt-kärlsjukdom är att placken skadas och brister, vilket hänger samman med inflammation och immunreaktioner i placken. En central fråga är då förstås vad det är som orsakar denna immunreaktion [1]. Ett antigen som länge stått i fokus är oxiderat LDL, som i motsats till vanligt LDL aktiverar T-celler i plack [2].

Sedan mitten av 1990-talet har vår forskargrupp arbetat utifrån hypotesen att



Johan Frostegård,
professor,

överläkare, enhetschef, enheten för immunologi och kronisk sjukdom, Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska institutet; funktion akut, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

• johan.frostegard@ki.se

små fettämnen, framför allt fosforylkolin [PC], som produceras när LDL oxideras är centrala för denna immunaktivering [2, 3]. En helt annan möjlighet (som inte behöver utesluta den vi föreslår) är att det är apolipoprotein B (apoB), proteinet i LDL, som är viktigt som antigen.

Vi har visat att IgM-antikroppar mot fosforylkolin (IgM-anti-PC) är skyddsmarkörer för ateroskleros, hjärt-kärlsjukdom och reumatisk sjukdom inklusive systemisk lupus erythematosus (SLE), där risken för aterosklerotiska plack och hjärt-kärl-

sjukdom är mycket hög [1, 4]. Även IgG1- och IgA-anti-PC tycks ha skyddande effekt [1].

Låga nivåer av IgM-anti-PC medför en ungefärligen dubblad risk för hjärt-kärlsjukdom i flera av våra publicerade studier, vilket är på jämförbar nivå som rökning och hypertoni, oberoende av dessa riskfaktorer [1].

Flera andra forskargrupper har konfirmerat och utvidgat fynden, även vid SLE [1]. I en ny publikation visas negativa samband även för artros, en stor folksjukdom med inflammationsinslag [5].

Anti-PC och anti-MDA skyddar

Försök med musmodeller ser lovande ut när det gäller anti-PC [6, 7]. Vaccination med streptokocker som bl.a. ökar anti-PC-halten minskar aterosklerosgraden [8]. Den typen av infektioner ger ofta höga nivåer av IgG2, som i våra studier inte har något samband med aterosklerosutveckling hos människor [1].

I en ledarartikel i Nature Reviews Rheumatology [9] diskuteras vår nya publikation [10], där vi visar att anti-PC, tillsammans med antikroppar mot ett annat fettämne (malondialdehyd [MDA]) som uppkommer vid oxidation av fetter i oxiderat LDL, är en synnerligen stark skyddsmarkör för SLE och ateroskleros om bägge värdena är höga (i övre tredjedelen); risken är ungefärligen 10 gånger mindre.

De bakomliggande tänkbara mekanismer vi påvisar här och tidigare i experimentella system med celler från människor, även från aterosklerotiska plack, innefattar antiinflammatorisk effekt, motverkan av oxiderat LDL:s effekter samt ökat upptag och borttransport av döda celler [1, 10]. IgM-anti-MDA konjugerat med albumin liksom PC visar också signifikanta samband vad gäller risken för hjärt-kärlsjukdom [11].

Högre anti-PC-nivåer i Papua Nya Guinea

I samarbete med Staffan Lindeberg har vi visat att anti-PC-nivåer var mycket högre hos människor som levde på Kitava, Papua Nya Guinea i början av 1990-talet än hos ålders- och könsmatchade svenskar [12, 13].

De levde inte bara som jägare, fiskare och samlare utan bedrev även viss odling av rotfrukter. Västerländsk gängse mat-

»... anti-PC-nivåer var mycket högre hos människor som levde på Kitava, Papua Nya Guinea i början av 1990-talet än hos ålders- och könsmatchade svenskar ...«

kultur eller snabbmat fanns där inte, och spannmål var ytterst ovanligt – ur evolutionär synvinkel en rätt så typisk livsstil. Vanliga riskfaktorer som högt blodtryck, diabetes och höga blodfetter var generellt sällsynta. Bland dessa människor tycktes dessa kroniska inflammatoriska sjukdomar i stort sett inte förekomma alls [12-15].

Detta kan knappast förklaras av att de inte blev gamla och därför inte hann utveckla dessa åldersrelaterade sjukdomar. Visserligen dog fler än i västvärlden som

HUVUDBUDSKAP

- Kronisk inflammation är typiskt för stora sjukdomar som ateroskleros och hjärt-kärlsjukdom samt reumatiska sjukdomar som SLE (systemisk lupus erythematosus).
- Antikroppar mot små fettämnen som fosforylkolin och malondialdehyd är skyddsmarkörer vid dessa sjukdomar.
- Halten fosforylkolinantikroppar är mycket högre hos människor som lever »stenåldersliv«, där exponering för »gamla« mikroorganismer kan spela in.
- Kanske kan vaccination bli en möjlighet för att höja halterna av sådana skyddande antikroppar.

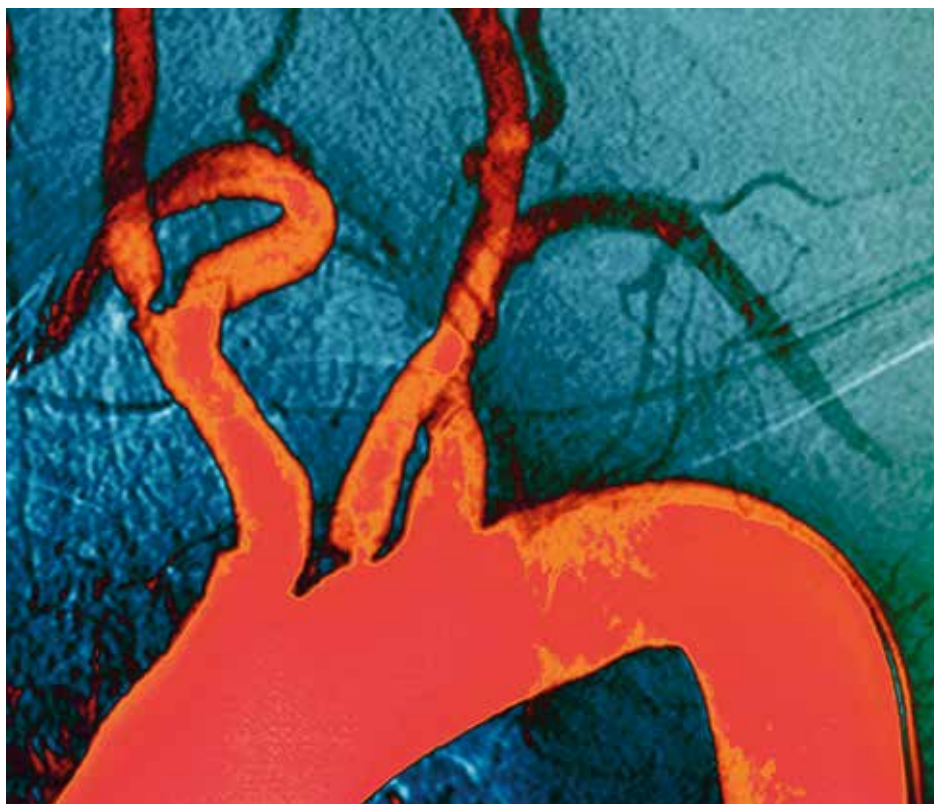


Foto: Zephyr/Science Photo Library/IBL

Den låga exponeringen i det moderna samhället för evolutionärt »gamla« mikroorganismer som parasiter, maskar och vissa bakterier kan ge sämre skydd mot kronisk inflammation, som är typisk vid bland annat ateroskleros.

barn och yngre i olyckshändelser eller infektioner, men många blev också gamla [14, 15].

Låga nivåer kan ge kronisk inflammation

Vi har framfört hypotesen att låga anti-PC-nivåer kan bero på den låga exponeringen i det moderna samhället för evolutionärt »gamla« mikroorganismer som parasiter, maskar och vissa bakterier. PC är ett vanligt och viktigt antigen mot dessa, men PC orsakar inflammation bara när det presenteras på oxiderat LDL på inflammatoriska fosfolipider. PC kan annars tvärtom styra om inflammatoriska immunreaktioner, som när det presenteras på vissa mikroorganismer. Däremot får man ett robust antikroppssvar [1, 12, 13].

PC och MDA är typiska DAMP (danger associated molecular patterns), som spelar en viktig roll i ett snabbt och ganska specifikt immunsvär. Till detta kommer att åtminstone PC är en PAMP (pathogen associated molecular pattern) och vanligt förekommande på vissa mikroorganismer. Vi föds utan IgM-anti-PC, och därför är det inte långsökt att tänka sig att mikrobiomet spelar in när vi utvecklar dessa antikroppar, som utgör 5-10 procent av vårt

cirkulerande IgM [1].

Låga nivåer av anti-PC (och anti-MDA) innebär i sin tur att vi inte tillräckligt effektivt klarar att göra oss av med oxiderat LDL och döda celler, vilket kan bidra till kronisk inflammation, inte minst SLE, där nivån av oxiderat LDL är förhöjd och förmågan att omhänderta döende och döda celler är nedsatt [1, 10].

Vi studerar för närvarande om låg nivå av anti-PC kan ha betydelse när det gäller demens och cancer, där inflammation kan spela en roll.

Kanske vaccination ger »stenåldersliv«

Sammantaget kan låga nivåer av anti-PC (och anti-MDA) bidra till de vanliga folksjukdomarna. En orsak kan vara evolutionär; låg exponering för mikroorganismer som varit mänsklighetens följeslagare under miljontals år påverkar negativt vårt immunsystem och vår förmåga att bemästra kronisk inflammation.

Frågan är i så fall hur vi ska kunna återställa detta – utan de negativa aspekterna av stenålderslivet. Kanske är det möjligt att genom vaccination med PC tillsammans med MDA öka nivåerna av sådana antikroppar så att risken för hjärtinfarkt,

stroke och kanske även vissa andra kroniska inflammatoriska sjukdomar minskar – en möjlighet som bara kan prövas genom kliniska studier. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Johan Frostegård är uppfinnare av patent relaterat till antikroppar mot fosforylkolin (anti-PC) samt medgrundare och uppfinnare i Athera Biotechnologies AB, med en liten aktiepost men utan någon annan roll.

Citera som: Läkartidningen. 2017;114:EH7W

REFERENSER

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013;11(1):117.
2. Liu A, Ming JY, Fiskesund R, et al. Induction of dendritic cell-mediated T-cell activation by modified but not native low-density lipoprotein in humans and inhibition by annexin A5: involvement of heat shock proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(1):197-205.
3. Frostegård J, Huang YH, Ronnelid J, et al. Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(5):963-8.
4. Su J, Georgiades A, Wu R, et al. Antibodies of IgM subclass to phosphorylkolin and oxidized LDL are protective factors for atherosclerosis in patients with hypertension. *Atherosclerosis.* 2006;188(1):160-6.
5. Nguyen TG, McKelvey KJ, March LM, et al. Aberrant levels of natural IgM antibodies in osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in comparison to healthy controls. *Immunol Lett.* 2016;170:27-36.
6. Caligiuri G, Khallou-Laschet J, Vandaele M, et al. Phosphorylkolin-targeting immunization reduces atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(6):540-6.
7. Faria-Neto JR, Chyu KY, Li X, et al. Passive immunization with monoclonal IgM antibodies against phosphorylkolin reduces accelerated vein graft atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):83-90.
8. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med.* 2003;9(6):736-43.
9. McMahon M, Skaggs B. Autoimmunity: do IgM antibodies protect against atherosclerosis in SLE? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(8):442-4.
10. Rahman M, Sing S, Golabkesh Z, et al. IgM antibodies against malondialdehyde and phosphorylkolin are together strong protection markers for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: regulation and underlying mechanisms. *Clin Immunol.* 2016;166-167:27-37.
11. Thiagarajan D, Frostegård AG, Singh S, et al. Human IgM antibodies to malondialdehyde conjugated with albumin are negatively associated with cardiovascular disease among 60-year-olds. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12).
12. Frostegård J, Tao W, Råstam L, et al. Antibodies against phosphorylkolin among New Guineans compared to Swedes: an aspect of the hygiene/missing old friends hypothesis. *Immunol Invest.* 2017;46(1):59-69.
13. Frostegård J, Tao W, Georgiades A, et al. Atheroprotective natural anti-phosphorylkolin antibodies of IgM subclass are decreased in Swedish controls as compared to non-westernized individuals from New Guinea. *Nutr Metab (Lond).* 2007;4:7.
14. Lindeberg S, Nilsson-Ehle P, Terént A, et al. Cardiovascular risk factors in a Melanesian population apparently free from stroke and ischaemic heart disease: the Kitava study. *J Intern Med.* 1994;236(3):331-40.
15. Lindeberg S, Lundh B. Apparent absence of stroke and ischaemic heart disease in a traditional Melanesian island: a clinical study in Kitava. *J Intern Med.* 1993;233(3):269-75.