Inflammationssignaler kan passera blod–hjärnbarriären och initiera försvarsreaktioner

Svensk frontlinjeforskning

Ek M, Engblom D, Saha S, Blomqvist A, Jakobsson P-J, Ericsson-Dahlstrand A, Pathway across the blood-brain barrier.
Nature 2001; 410: 430-1

Arbetet visar en mekanism genom vilken perifera inflammationssignaler kan överföras till hjärnan, som därefter kan initiera olika försvarsreaktioner som feber, trötthet, ökad smärtkänslighet och minskad aptit. Man har länge vetat att olika perifert frisatta proinflammatoriska ämnen som t ex interleukin 1 ger upphov till dessa s k akutfasreaktioner, men det har varit oklart hur signalerna når in till de relevanta hjärnområdena. Interleukiner kan inte passera blod–hjärnbarriären, och det finns heller inga interleukinreceptorer på de neuroner som reglerar akutfasreaktionerna.

Ek och medarbetare visar nu att de endotelceller i hjärnans blodkärl som uttrycker interleukin 1-receptorer också uttrycker de vid inflammation inducerade enzymerna cyklooxygenas 2 (cox 2) och prostaglandin E-syntas. Cox 2, som är det enzym som hämmas av den senaste generationen antiinflammatoriska läkemedel (Vioxx och Celebra), omvandlar arakidonsyra till intermediärprodukten prostaglandin H2, medan prostaglandin E-syntas katalyserar bildningen av prostaglandin E2 från prostaglandin H2.

Som tidigare visats av författarna uttrycks receptorer för prostaglandin E2 på olika i autonom reglering inkopplade neurongrupper i såväl framhjärnan som hjärnstammen, och injektion av prostaglandin E2 intracerebroventrikulärt ger liknande svarsreaktioner som de som ses vid perifer inflammation. Fynden ger alltså starkt stöd för att signaleringen om perifer inflammation till hjärnan sker via prostaglandin E-syntes i blod–hjärnbarriären.

Prostaglandin E-syntas upptäcktes för två år sedan av en av författarna, docent Per-Johan Jakobsson, och dennes kollegor vid Karolinska institutet [Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(13): 7220-5].

Eftersom prostaglandin E-syntas dels är inducibelt, dels deltar i sista steget i bildningen av prostaglandin E2, skulle en selektiv hämning av detta enzym kunna vara befriad från en del av de biverkningar, som är vanliga vid hämning av det konstitutiva cyklooxygenaset (cox 1) med NSAID-preparat, men som också förekommer vid selektiv cox 2-blockad.

Per-Johan Jakobsson
per-johan.jakobsson@mbb.ki.se
Anders Blomqvist
andbl@mcb.liu.se

Inhalerat insulin fungerar men är kanske inte riskfritt

För patienter med diabetes innebär livet ett ständigt injicerande av insulin. För att uppnå god metabol kontroll krävs 3–4 injektioner per dag för en typ 1-diabetiker, vilket många patienter finner svårt att fördra. Därför har forskningsintresse fokuserats på att tillföra insulinet till kroppen på annat sätt.

Eftersom insulin är ett hormon, och därigenom bryts ner i magsäcken, kan man inte ge insulin i tablettform. En hel del forskning har inriktats mot att inhalera insulinet. Tanken är god, eftersom lungornas absorptiva yta uppgår till ca 100 m² (motsvarande en halv tennisplan). Idén är dock inte ny; redan 1924 gjordes de första försöken som – tillsammans med andra beredningsformer (t ex nässpray) – visat sig inte hålla måttet.

I två arbeten har man nu studerat effekterna av inhalerat insulin hos patienter med typ 1- respektive typ 2-diabetes. Detta är små och okontrollerade studier där man endast följde 73 respektive 26 patienter under mycket kort tid (3 månader). Dessa behandlades intensivt under denna korta tid med preprandiellt inhalationsinsulin, men bibehöll också långverkande nattinsulin. Stora doser inhalationsinsulin krävdes, motsvarande 350 enheter, indikerande att administrationsformen är mycket ineffektiv.

Resultaten var också måttligt imponerande: en minskning av HbA1c från 8,67 till 7,96 procent. Incidensen allvarliga hypoglykemier var låg, medan däremot frekvensen milda till måttliga hypoglykemier var betydligt högre än vad som normalt ses hos intensivbehandlade patienter. Till yttermera visso kan man hos typ 1-diabetiker heller aldrig helt komma ifrån sprutorna, eftersom dessa patienter behöver ett långverkande nattinsulin. Även om tillvägagångssättet fungerar, är det således mycket ineffektivt och därtill kostsamt. För att sätta det hela i ett perspektiv: fortfarande idag dör barn i världen av diabetes på grund av att de av kostnadsskäl inte får något insulin alls, vilket kan avhjälpas med endast 1 procent av utvecklingskostnaderna för nya insuliner.

Jag är också mycket skeptisk till just denna väg att tillföra insulin, mot bakgrund av att hormonet har allehanda andra effekter i kroppen förutom att sänka blodsockret. T ex stimuleras celltillväxt och proteinbildning. Rädsla finns därför för att man på lång sikt kan få skador i lungorna av detta, som lungfibros eller rentav lungcancer. Det finns dock inga belägg för detta idag, men från ett teoretiskt perspektiv är det fullt tänkbart utifrån vad vi vet om insulinets verkningsmekanismer. Författarna mätte lungfunktionen och kom fram till att den inte påverkades av inhalationsinsulin efter 3 månader, men detta är naturligtvis alldeles för kort observationstid. Därför kommer det att krävas flera, större, dubbelblinda och kontrollerade (helst mot placebo) studier där man följer patienterna under mycket längre tid (10–20 år) innan man kan vara säker på att lungorna inte skadas.

Åke Sjöholm
ake@enk.ks.se

Skyler JS et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet 2001; 357: 331-5

Cefalu WT et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2001; 134 (3): 203-7