

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 173 Nr 1, 2013

Tema: Dermatologi

Specialredaktör: Annamari Ranki

Christer Holmberg: Är den kliniska forskningen och därmed patientvårdens kvalitet hotad i Finland?	2
Annamari Ranki: Aktuellt om hudsjukdomar	4
Anita Remitz och Sakari Reitamo: Nya rön om atopiskt eksem.....	6
Ilkka T. Harvima och Gunnar Nilsson: Den mångfacetterade mastcellen	12
Alexander Salava och Antti Lauerma: Hudens mikrobiom – mikroorganismer i nytt ljus?	18
Nicolas Kluger: Hudsymtom som tecken på invärtes sjukdom: exemplet livedo hos vuxna	23
Jaana Panelius och Sari Koskenmies: Immunpatogenesen och genetiken vid lupus	29
Olli Saksela och Sari Pitkänen: Nytt om melanom?	34
Atte Kivisaari och Veli-Matti Kähäri: Molekylära mekanismer vid skivepitelcancer i huden	42
Annamari Ranki: Monoklonala antikroppar som dermatologisk terapi.....	49
Mardy Lindqvist: Intervju med Lars Förström	58
Presentation av doktorander	61
In memoriam: Märta Donner och Otto Wegelius	66
Marianne Saanila: Språksamt.....	68
Böcker: Resor och andra berättelser – En nuklearmedicinäres minnen; Kristian Liewendahl.....	69
Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2012.....	70
Bibliotekskommitténs berättelse för år 2012.....	71
Skattmästarens berättelse för år 2012.....	72
FLS:s forskningsunderstöd 2013.....	74



Redaktion

Huvudredaktör

Christer Holmberg
Tfn 09-4717 2728
E-post christer.holmberg@hus.fi

Redaktörer

Minna Kylmälä, Oliver Michelsson,
Patrik Schroeder, Hannah Söderholm,
Viveca Söderström-Anttila och
Pia Österlund

Språkgranskare

Margareta Gustafsson
Tfn 040-5848634

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tfn 09-4776 8090, fax 09-4362 055
E-post kansliet@fls.fi
Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)
ISSN 2242-4318 (webbsida)
Utgivningsorgan: Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2013

Är den kliniska forskningen och därmed patientvårdens kvalitet hotad i Finland?

I årets första nummer redovisar åter fem nya doktorander sina forskningsresultat och de är att gratulera till sina fina prestationer. Det är bara att hoppas att många av dem fortsätter med sin forskning och att några åker ut i världen för att knyta internationella kontakter och vidga sina vyer samt bildar egna forskargrupper efter hemkomsten till Finland.

Finland har en synnerligen högkvalitativ patientvård som baserar sig på aktiv klinisk forskning och internationella nätverk. År 2008 rankades den kliniska forskningen i Finland högst utifrån antalet citat per publikation enligt Thomson Scientific's Essential Science Indicators. Särskilt den kliniska forskningen har dragit nytta av specialstatsandelen för forskning, som gjort det möjligt för kliniker i olika stadier av sin karriär att ta ledigt från kliniskt arbete för att forska. Tack vare specialstatsandelen har klinikerna kunnat utföra provtagning på patienterna utan att belasta kommunerna samt skaffat reagenser. Fastän grundforskningen är viktig och högkvalitativ, betjänas patientvården snabbast och bäst av en kliniker som känner till de viktigaste sjukdomarna, har egna forskarerfarenheter och kontakter med toppforskare i resten av världen. Tyvärr har staten inte förstått det här: sjukhusen administreras av icke-forskare och samarbetet mellan sjukhus och universitet dikteras av personliga relationer. Rapporteringen till politikerna fokuserar på ekonomin och antalet behandlade patienter. Ett sjukhus ska inte bara redovisa patientvård. Det ska också peka på vad som gjorts för att förbättra

vården och behandlingen, nya forskningsrön, nya behandlingsmetoder och förebyggande ingrepp. Speciellt universitetsklinikerna bör marknadsföra god utbildning, forskning och patientvård till rimliga kostnader, inte bara ekonomi och vård-dagar. Specialstatsandelen har minskat med över 30 procent de senaste tio åren och den går dessutom nu till de största forskargrupperna, och inte till alla medicinska områden. Det är glädjande att HNS förra året ställde 1,4 miljoner euro till klinikernas förfogande för att delvis lappa på samhällets minskade insats och för att stödja och utveckla mindre starka områden. Även andra universitetskliniker, t.ex. Uleåborg, har gjort så. Vill man tillspetsa, kan man konstatera att patientsäkerheten på lång sikt blir lidande av att samhällets resurser för klinisk forskning drastiskt skurits ned. Vi får därmed i framtiden dels internationellt sett högkvalitativ, dels allt oftare medioker patientvård på universitetsklinikerna.

Det har allmänt ansetts att den ökade levnadsstandarden medfört att allt färre läkare forskar, reser ut i världen efter disputationen och bildar egna forskargrupper. De föredrar t.ex. lukrativ privatjour, familjeliv, hobbyer och semesterresor. Om man emellertid granskar t.ex. doktoranderna vid Helsingfors universitets medicinska fakultet eller postdokansökningarna till Sigríd Jusélius stiftelse (SJS), ser man att ansökningarna från medicine licentiater varit oförändrade de senaste tio åren, medan ansökningarna från filosofie doktorer och övriga sökande mångdubblats. Läkardoktoranderna och stipendiesökandena

har *procentuellt* sett minskat radikalt och forskarläkaren tävlar i dag med ett växande antal goda grundforskare. Den stipendiebeviljande enheten har svårt att prioritera en god klinisk doktorand med publikationer i ledande tidskrifter inom sitt område och med en impaktfaktor kring 3–5 framför en grundforskare med två artiklar i Nature. Detsamma gäller när man ansöker om medel för att bilda en egen forskargrupp. Den kliniska forskaren måste hävda sig i mycket hårdare konkurens än förr samtidigt som samhället drar ner resurserna för klinisk forskning, vilket i förlängningen leder till sämre – och dyrare – patientvård.

Trots att samhället har minskat sitt stöd till klinisk forskning har åtgärder vidtagits för att göra det attraktivare för kliniker att forska. Finlands Akademi delar årligen ut omkring 1,5 miljoner euro i medel till kliniska forskare. Bara 20–40 kliniker söker dessa medel, som går till ca 25 procent av de sökande. För att underlätta specialiseringen kan man tex. hos Finska Läkaresällskapet och Finlands Akademi söka ”startpengar” upp till sju år efter det att man doktorerat. För att stödja utlandsvistelser delar SJS och andra stiftelser årligen ut postdokmedel som täcker de verkliga kostnaderna för familjens resor och boende. Efter hemkomsten kan man t.ex. hos SJS söka om så kallade startpengar för upp till fem år utan att producera så mycket under de första åren, förutsatt att man kan visa att man kommit igång. Visserligen konkurrerar klinikerna också här med grundforskarna.

Vad behövs det då ytterligare för att stödja klinisk forskning och förhindra att patientvården försämras i framtiden? Det viktigaste är att samhället tar sitt ansvar och återinför stödet till klinisk forskning. I fjol närmade sig Duodecim, FLS och Läkarförbundet de ansvariga ministerrarna och instanserna med en petition. Tyvärr har erfarenheten visat att ödesdigra beslut inte kan ändras, om det finns olyckliga formuleringar i regeringsprogrammet. Politik framför patient-säkerhet! Universitetssjukhusen bör se till att

forskningen (professor/klinisk lärare/docent) är representerad i ledningen för klinikerna och de viktigaste kliniska specialiteterna. Det måste inrättas tjänster som gör det möjligt att forska i 3–6 månader om året inom samma tjänst (en del av lönen kan komma från Finlands Akademi, stiftelser eller specialstatsandelen). Forskningsmeriter bör beaktas när tjänster besätts och universitets-klinikerna marknadsförs, vilket det delvis görs på intranätet redan nu.

Det har gjorts mycket för att förbättra de ekonomiska förutsättningarna för att kliniker ska kunna forska, och man kan inte nog betona hur berikande det är för hela familjen att bo två år i ett annat land och för forskaren att knyta kontakter och se hur saker och ting görs ute i världen. Trots allt finns det medel att söka för kliniker och en forskande kliniker ger bättre, kritiskt utvärderad vård och behandling, inför snabbare nya behandlingsmetoder, bidrar till att upprätthålla vårt goda internationella rykte och kan vara stolt över sin insats. En ung forskarläkare har mycket bättre förutsättningar att påverka både patientvården och sin egen situation i sjukhushierarkin om han eller hon dessutom visar intresse för att delta i administrationen som klinisk expert.

Christer Holmberg

Referenser

1. Thomson Scientific's Essential Science Indicators, 1 January 1997–31 October 2007, Päivitetty 17.4.2008. www.timeshighereducation.co.uk/storycode=401514
2. Renkonen R, Björkroth J, Helve m fl. Riittääkö Suomessa lääkitutkijoita? Duodecim 2011;127:1003–9.
3. Treuhardt L & Nuutinen A. Vetenskapens tillstånd 2012. Finlands Akademis publikationer 6/12 ISSN 0358-9153, www.aka.fi/tieteentila 2012

Aktuellt om hudsjukdomar

Varje människa drabbas under sin livstid åtminstone av ett par av de ungefär 3 000 hudsjukdomar som finns beskrivna. Hudsjukdomar är mångfacetterade eftersom hudens struktur är komplex och hudens yta stor och ständigt utsatt för miljöfaktorer. Hudcancer (basaliom, skivepitelcancer och melanom), som främst orsakas av solens UV-strålning, är den vanligaste cancertypen i den åldrande befolkningen i Europa. Hög morbiditet är typiskt för hudsjukdomar, främst beroende på hudsjukdomarnas kroniska karaktär. I detta temanummer lyfter vi fram dels vanliga hudsjukdomar, där behandlingen har gått framåt betydligt de senaste åren, dels viktiga kliniska forskningsområden inom dermatologin.

Atopiskt eksem är den vanligaste hudsjukdomen i Finland, t.ex. 20 procent av barn under skolåldern lider av atopiskt eksem. Tack vare den molekylärgenetiska forskningen har det blivit uppenbart att hudens barriärfunktion är försämrad och att det leder till eksem. I sitt sammandrag beskriver Anita Remitz och Sakari Reitano hur behandlingen av atopiskt eksem har förändrats de senaste åren, med fokus på lokal immunsuppressiv behandling.

Inom allergiska sjukdomar har det tidigare ansetts att mastcellernas funktion är att sätta igång snabba överkänslighetsreaktioner. Den åsikten måste nu omvärderas eftersom man på senare tid har upptäckt en ny funktion för mastcellerna vid regleringen av immunsystemet. Dessa komplicerade mekanismer beskrivs av Gunnar Nilsson och Ilkka Harvima.

Mikroorganismerna har en central roll i immunförsvarets utveckling och atopiska sensibilisering. De mikrobiom som koloniserar vår hud varierar kraftigt beroende på hudområde, individ och yttre miljöfaktorer. Med nya molekylära

metoder kan man nu identifiera tidigare okända mikroorganismer på huden. Antti Lauerma och Alexander Salava belyser den nya kunskapen om hudens mikrobiom och mikrobiomens inverkan på t.ex. atopiskt eksem och psoriasis.

Autoimmuna sjukdomar är också vanliga i huden. Av dem är lupus erythematosus en av de mest undersökta eftersom lupus uppvisar många former, från den hudbegränsade formen till systemisk lupus. Den genetiska bakgrunden vid SLE har beskrivits noggrant på senare år, och vissa SLE-predisponerande gener är också associerade till hudlupus. Den exakta patogenesen bakom hudlupus är fortfarande oklart, men Sari Koskenmies och Jaana Panelius diskuterar nya utsikter i ljuset av den nyaste forskningen.

Ett exempel på hudens tecken på invärtes eller systemiska sjukdomar har vi i specialistläkare Nicolas Klugers artikel om livedo reticularis, ett vanligt hudsymtom som följd av t.ex. kyla, men det kan också vara ett tecken på en potentiell livshotande systemisk sjukdom.

Hudcancer behandlas i två aktuella teman: Atte Kivisaari, som nyligen disputerade om ämnet, och Veli-Matti Kähäri beskriver hur man söker efter nya biologiska markörer som kännetecknar aggressivt beteende i hudcancer och Olli Saksela och Sari Pitkänen sammanfattar de nyligen uppdaterade behandlingsriktlinjerna för melanom.

Eftersom riktad terapi är dagens medicinska honnörsord, har vi också inkluderat en artikel om monoklonala antikroppar, som har blivit viktiga målsökande (*targeted*) läkemedel vid både inflammatoriska och maligna sjukdomar. Trots det än så länge höga priset har de blivit de mest framgångsrika biologiska läkemedlen. Inom dermatologin används monoklonala



antikroppar främst för behandling av psoriasis, men också av vissa kutana lymfom och terapiresistenta autoimmuna blåsdermatoser. I den här artikeln beskriver undertecknad den nuvarande användningen av terapiformen och dess framtid.

Annamari Ranki
professor, överläkare

Nya rön om atopiskt eksem

ANITA REMITZ OCH SAKARI REITAMO

Atopiskt eksem är den vanligaste hudsjukdomen i Finland. Hudens barriärfunktion är försämrad och det leder till eksem och möjligen till sensibilisering och andra atopiska symptom som rinit och astma. Effektiv underhållsbehandling med calcineurinhämmare kan förbättra barriärfunktionen på lång sikt och även förbättra andra atopiska symptom. Nya, mer specifika systemiska läkemedel kommer i framtiden att förbättra även de svåra formerna av atopiskt eksem och astma.

Inledning

Atopiskt eksem är en kronisk, kliande inflammation i huden som vanligen börjar i barndomen (Figur 1). Lindriga fall av atopiskt eksem brukar läka spontant före vuxen ålder, men de kan någon gång aktiveras på nytt i stress-situationer. De svårare fallen börjar vanligtvis de första levnadsåren och leder ofta till en svår sjukdomsbild också i vuxen ålder. Patienter med svårare eksem har vanligtvis också andra atopiska symptom, särskilt allergisk rinit, konjunktivit och astma. Det har visat sig att två mekanismer är speciellt viktiga vid atopiskt eksem.

Hudens försämrade barriärfunktion leder till atopiskt eksem och även till astma

Om huden är frisk, skyddar stratum corneum oss mot olika mikrober och allergener och hindrar att vatten avdunstar. Hudens barriärfunktion (stratum corneum) är rubbad vid atopiskt eksem. Det yttersta skiktet i huden består av corneocyter, corneodesmosomer,

som håller samman cellerna, samt olika proteiner, bland annat filaggrin och lipider. För hudens försämrade barriärfunktion vid atopiskt eksem är den nedsatta koncentrationen av proteinet filaggrin av central betydelse (1). Orsaken kan vara medfödd, dvs. att filaggringenens funktion är nedsatt (2). Om en sådan gen nedärvs från båda föräldrarna, lider barnet av Ichtyosis vulgaris (Figur 2). Patienter med Ichtyosis vulgaris har ökad frekvens av både atopiskt eksem och astma (2). Även en icke-fungerande gen ökar risken för atopiskt eksem. Risken för astma är dock bara ökad om patienten har aktivt eksem. En icke-fungerande filaggringen har kunnat påvisas i 30 till 50 procent av patienter med atopiskt eksem. Varför då inte i alla patienter? Orsaken kan vara att proteinhalten trots en fungerande filaggringen är nedsatt vid kronisk inflammation. Nedsatt barriärfunktion leder till att proteinerna i omgivningen kan penetrera huden och förorsaka sensibilisering och inflammation (2).



Figur 1a.
Atopiskt eksem i böjvecken.



Figur 1b. Atopiskt eksem i böjvecken hos ett afrikanskt barn.

Proteinet filaggrin utsöndras till olika aminosyror, som tillsammans bildar den så kallade "natural moisturizing factor", som ger huden dess smidighet och håller den fuktig. Bland dem märks trans-urokansyra, som med hjälp av UV-strålning omvandlas till cis-urokansyra. Cis-urokansyra har både in vitro och in vivo antiinflammatoriska egenskaper. En finsk fas II-multicenterstudie har visat att cis-urokansyra är effektiv som lokalbehandling av atopiskt eksem (Reitamo et al., opublicerad).

T-lymfocyter är i obalans vid atopiskt eksem

Patienter med atopiskt eksem lider ofta av hudinfektioner, såsom bakteriell follikulit eller herpes simplex-infektioner. Detta kan bero på olika faktorer. Det har visat sig att koncentrationen av hudens naturliga skyddsfaktorer är nedsatt. Bakterier som *Staphylococcus aureus* är vanliga också på normal hud. *Staphylococcus aureus* kan utsöndra enterotoxiner som är potenta tillväxtfaktorer för T-lymfocyter. Polypeptider och proteiner som penetrerar huden gör att de så kallade Th0-cellerna i stället för Th1-cellerna utvecklas till Th 2-lymfocyter, som ökar den atopiska inflammationen. Inflammationen behöver inte begränsa sig till huden utan den kan också påverka luftvägarna (2).

Klåda vid atopiskt eksem

Klåda är det centrala symtomet vid atopiskt eksem. Tidigare trodde man att histamin spelar en roll för klådans patogenes. Det ser man fortfarande i dag, för klåda vid atopiskt eksem behandlas också i dag ofta med antihistaminer, som inte är effektiva. Om de har någon effekt, är det närmast p g a deras tröttande egenskaper. Effektiv behandling av eksemet är den effektivaste behandlingen av klådan. Interleukin-31 är en cytokin som förorsakar stark klåda i huden. Koncentrationen av interleukin-31 är höjd vid atopiskt eksem. Den bildas främst av Th2-lymfocyter. Därför kunde antikroppar mot IL-31 möjligen användas som medel mot klåda vid atopiskt eksem.

Behandling av atopiskt eksem

Hittills har behandlingen bara tagit fasta på att behandla huden när det finns synligt eksem. De senaste studierna visar ändå att det är viktigt att också behandla den subkliniska inflammationen genom underhållsbehandling.

Kortikosteroidbehandling har använts i över femtio år för att behandla atopiskt eksem, men det finns mycket få studier om långtidsbehandling med kortikosteroider. Calcineurinhämmarna takrolimus och pimekrolimus har varit på marknaden i Finland sedan 2002 och de har studerats mycket ingående. Nya mediciner (både topikala, orala och infusioner) undersöks aktivt.

Kortikosteroider är fortfarande den viktigaste lokalbehandlingen vid atopiskt eksem, även om calcineurinhämmare används allt oftare som förstahandsbehandling på tunna hudområden såsom ögonlock och ansikte. Vi har inte mycket kunskap om hur kortikosteroidkrämer bör användas vid långtidsbehandling. Standard har varit behandling 1–2 gånger dagligen ända tills utslagen har läkts. Därefter sätts en paus (ungefär så lång som behandlingstiden) in och när huden har försämrats inleds en ny behandlingsperiod. En sådan behandling räcker ofta vid lindrigt eksem, men oftast inte vid svårare eksem. Vanligen återkommer eksemet inom en till två veckor. När standardbehandlingen, hydrokortisonsalva för ansiktet och en mellanstark kortikosteroidkräm för andra hudområden, i en ettårsstudie alltid användes av patienter med mellansvårt och svårt atopiskt eksem när de hade aktivt eksem, behövde de kortikosteroider i 90 procent av dagarna (3). Ett antal studier har visat att behandling dagligen först av aktivt eksem tills huden blir frisk och sedan med underhållsbehandling två gånger i veckan på alla hudställen där eksem tidigare har funnits är effektivare än standardbehandling (4, 5). Om eksemet uppträder på nya ställen ska de också behandlas. En inskränkande faktor i studierna är att de aldrig har varit längre än sex månader.

Liknande studier har också gjorts med takrolimussalva och pimekrolimuskräm och

FÖRFATTARNA

Anita Remitz är klinisk lärare, docent och specialist i dermatologi och allergologi på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs.

Sakari Reitamo är professor och specialist i dermatologi och könssjukdomar på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs.

de har också visat sig vara mer effektiva som underhållsbehandling än om man bara behandlar aktivt eksem. Underhållsbehandling med takrolimus har undersökts både med barn och vuxna patienter i två ettårsstudier (6, 7). Totalanvändningen av salvan steg inte under underhållsbehandlingen och patienterna hade bättre hud under hela studien.

Långtidsbiverkningar av topikala behandlingar

Kortikosteroidkrämer minskar hudens kollagensyntes redan efter kortvarig användning (8), och om de används långvarigt förblir hudens kollagensyntes låg (9). I praktiken kan man se hudens atrofi och strior om krämerna används dagligen i långa perioder (3). Takrolimussalvan har däremot en korrigerande effekt på hudens kollagensyntes och kan därför användas i långa perioder (9,10). Det har varit mycket tal om den eventuella karcinogena effekten av takrolimus och pimekrolimus. Takrolimus har en immunsuppressiv verkan när substansen används oralt (liksom orala

kortikosteroider), men när den används på huden ser man mycket låga blodkoncentrationer och vanligen bara alldeles i början av behandlingen. Detta gäller också småbarn (11). Här är kortikosteroiderna annorlunda eftersom deras molekyler är ungefär dubbelt mindre och de alltid går in i blodbanan och betydligt mer hos småbarn. Det har gjorts flera långtidsstudier med takrolimus, men ingen av dem har visat några långtidsbiverkningar i vare sig vuxna eller barn (12,13). För behandling av atopisk blefarit har takrolimus visat sig vara bättre än kortikosteroider eftersom substansen inte höjer trycket i ögonen eller är en riskfaktor för glaukom (14).

Arellano et al. (15) har gått igenom ett stort antal atopiska patienter och undersökt vilka behandlingar som påverkar långtidsrisken för lymfom. De upptäckte ingen risk för lymfom med calcineurinhämmare, men vid svårt obehandlat atopiskt eksem var risken en aning förhöjd. Också andra studier (16) har kommit fram till samma resultat.

Ljusterapi

UV-behandlingar har använts länge vid atopiskt eksem, oftast tillsammans med lokalbehandling. Långtidsstudier är få. Effekten vid långtidsstudier har varit jämförbar med ciklosporin (17).

Interna behandlingar

Intern behandling sätts in när lokalbehandling inte är tillräckligt effektiv. Ciklosporinbehandling har i flera kontrollerade studier visat sig ha effekt på atopiskt eksem (18), men substansen används alltid i kombination med lokalterapi. Vid långtidsbehandling är ciklosporin dock inte lika effektivt som takrolimussalva, och biverkningarna av behandlingen (förhöjning av blodtryck, kreatininvärde och immunsuppression) är ett problem. Orala kortikosteroider används ofta i korta behandlingsperioder vid svårt atopiskt eksem. Det finns bara en studie om deras effekt, som jämför orala kortikosteroider med ciklosporin (19). Studien avbröts av etiska kommittén pga atopiskt eksem försämrades i den grupp som behandlades med orala kortikosteroider. De har en snabb lugnande effekt på atopiskt eksem i början av behandlingen, men hudutslagen försämrades snabbt när dosen sänktes. Därför rekommenderar vi inte orala kortikosteroider rutinmässigt vid atopiskt eksem. Med metotrexat



Figur 2. Låret vid Ikhtyosis vulgaris.



Figur 3a. En patient som inte fått hjälp av behandling med kortikosteroider, metotrexat och ciklosporin före behandling med takrolimussalva.

Figur 3b. Patienten efter daglig behandling med takrolimussalva följt av underhållsbehandling i ett år.

och azatioprin får man ungefär 50 procents förbättring av hudutslagen (20), men de kräver noggrann uppföljning genom laboratorieprov och de har flera biverkningar vid långtidsbehandling.

Nya behandlingar

Ett flertal studier med lokala eller orala fosfodiesterashämmare typ 4 har uppvisat en viss effekt vid atopiskt eksem. Än så länge finns inget preparat på marknaden. Dessutom har proteashämmare undersökts, men ingen effekt har kunnat påvisas. Cis-urokansyra verkar ha effekt som lokalbehandling. Inom den närmaste framtiden kommer specifika hämmare av Th2-celler att studeras både vid atopiskt eksem och vid astma.

Är modifikation av atopiskt eksem möjlig?

De flesta interventionsstudier vid atopiskt eksem har varit relativt korta, mestadels under ett år. Idealet vore att sådana studier skulle utmynnas i effektiv kontroll av både inflammationen och barriärfunktionen. Detta är inte möjligt med standardbehandling av atopiskt eksem eftersom den underliggande subkliniska inflammationen inte kontrolleras. Våra okontrollerade långtidsstudier, både i fyra (21) och

upp till tio år (12) har visat att god kontroll av inflammationen kan uppnås med takrolimussalva (Figur 3). När huden fås i gott skick elimineras Th2-dominansen, som är typisk för atopiskt eksem (22). Stafylokokkolonierna elimineras från huden (23), inflammationen vänder i riktning mot Th1-dominans och barriärfunktionen normaliseras. Patienterna uppvisade både subjektiv och objektiv förbättring av lungfunktionen (24). Alla studier visar att atopiskt eksem bör behandlas lika effektivt som astma genast vid de första symtomen (25). Då kan vi nå det allra bästa långtidsresultatet rentav med en förbättring av atopiskt eksem (26). Det sker genom stabilisering av barriären och suppression av den Th2-dominerade inflammationen (27).

Anita Remitz och Sakari Reitamo
Hud- och allergisjukhuset
Hucs
Mejlansvägen 2
00250 Helsingfors

Anita Remitz: Inga bindningar.

Sakari Reitamo: Fungerat som expert för ACO, Astellas, BioCis Pharma och Dignity Sciences. Har fått understöd för kliniska multicenterstudier från ACO, Astelals, BioCisPharma, Dignity Sciences, Novartis och Regeneron.

Referenser

1. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150–155.
2. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New Engl J Med* 2011;365:1315–27.
3. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010;90:170–174.
4. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, van Hooft O, Allegra F, Parker CA. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326:1367–72.
5. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:528–537.
6. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Gianetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008;63:742–750.
7. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multi-centre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1348–56.
8. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396–398.
9. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of one-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1174–81.
10. Reitamo S, Mandelin JM, Remitz A. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis. *Clin Invest* 2011;1:171–177.
11. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Mäkelä M, Cirule K, Rubins S, Zigure S, Ho V, Dickinson J, Undre N. The pharmacokinetics of tacrolimus ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009;48:348–355.
12. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen H, Malmberg LP, Haahtela T, Reitamo S. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010;21:167–170.
13. Remitz A, Harper J, Rustin M, Goldschmidt WF, Palatsi R, Van der Valk PG, Sharpe G, Smith CH, Dobozy A, Turjanmaa K. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venerol* 2007;87:54–61.
14. Remitz A, Virtanen HM, Reitamo S, Kari O. Tacrolimus ointment in atopic blepharoconjunctivitis does not seem to elevate intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e295–296.
15. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:808–816.
16. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465–473.
17. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venerol* 2001;81:22–27.
18. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137–140.
19. Schmitt J, Schänkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. Prednisolone vs cyclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661–668.
20. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353–359.
21. Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Reitamo S. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis—does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1464–66.
22. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. Recall antigen reactions in patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment for 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:777–779.
23. Remitz A, Kyllönen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196–197.
24. Kyllönen H, Malmberg P, Remitz A, Ryttilä P, Metso T, Helenius I, Haahtela T, Reitamo S. Respiratory symptoms, bronchial hyper-responsiveness and eosinophilic airway inflammation in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:192–197.
25. Reitamo S, Remitz A, Haahtela T. Hit early and hit hard in atopic dermatitis and not only in asthma. *Allergy* 2009;64:503–504.
26. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012;67:969–975.
27. Kuo I-S, Yoshida T, de Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266–278.

Summary

Atopic dermatitis, new treatment strategies

Atopic dermatitis is, in Finland, the most common skin disease. The barrier function of the skin is disturbed and leads to eczema and possibly also to sensitization and other atopic symptoms like rhinitis and asthma. Effective maintenance treatment with calcineurin inhibitors can improve the barrier function in the long run and even improve other atopic symptoms. New, more specific systemic drugs will in future be able to treat even the more severe forms of atopic dermatitis and asthma.

Den mångfacetterade mastcellen

ILKKA T. HARVIMA OCH GUNNAR NILSSON

Mastceller är av avgörande betydelse vid snabba överkänslighetsreaktioner, men nya rön tyder på att de har en roll också vid regleringen av immunsystemet. När mastceller aktiveras av olika slags stimuli genomgår de degranulering och fristätter snabbt olika slags mediatorer så som histamin och serinproteaser. De kan också utan att degranuleras utsöndra andra lösliga mediatorer som härstammar från lipider, eller proteiner som cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer. Ett antal receptorer och ligander uttrycks på mastcellens yta och dessa molekyler kan aktivera och reglera andra celler i immunsystemet, till exempel olika typer av T-celler och antigenpresenterande celler. De senaste åren har man upptäckt en ny funktion för mastcellerna – toleransinduktion och immunsuppression. De mekanismer som ställer om den inflammatoriska effekten till immunsuppressiv effekt eller vice versa, är fortfarande höljda i dunkel.

Inledning

Det är allmänt känt att mastceller är bakomliggande orsaken till symtomen vid snabba överkänslighetsreaktioner, till exempel urtikaria, rinit och astma (1, 2). Mastcellernas fysiologiska roll är oklar, men resultat från djurmodeller tyder på att cellerna är involverade i att skydda vävnaderna från allvarliga bakterie- och parasitinfektioner samt toxireaktioner efter insektsting och ormbett. Dessutom deltar mastcellerna i regleringen av sår läkning efter trauma (1, 2).

Mastceller innehåller stora mängder proteolytiska enzymer, bland annat tryptas, kymas, katepsin G, karboxypeptidas och metalloproteinaser. Beroende på proteas-innehållet delas mastceller in i typ MCTC (innehåller tryptas, kymas, karboxypeptidas A och katepsin G) och typ MCT (innehåller endast tryptas), medan förekomsten av celler

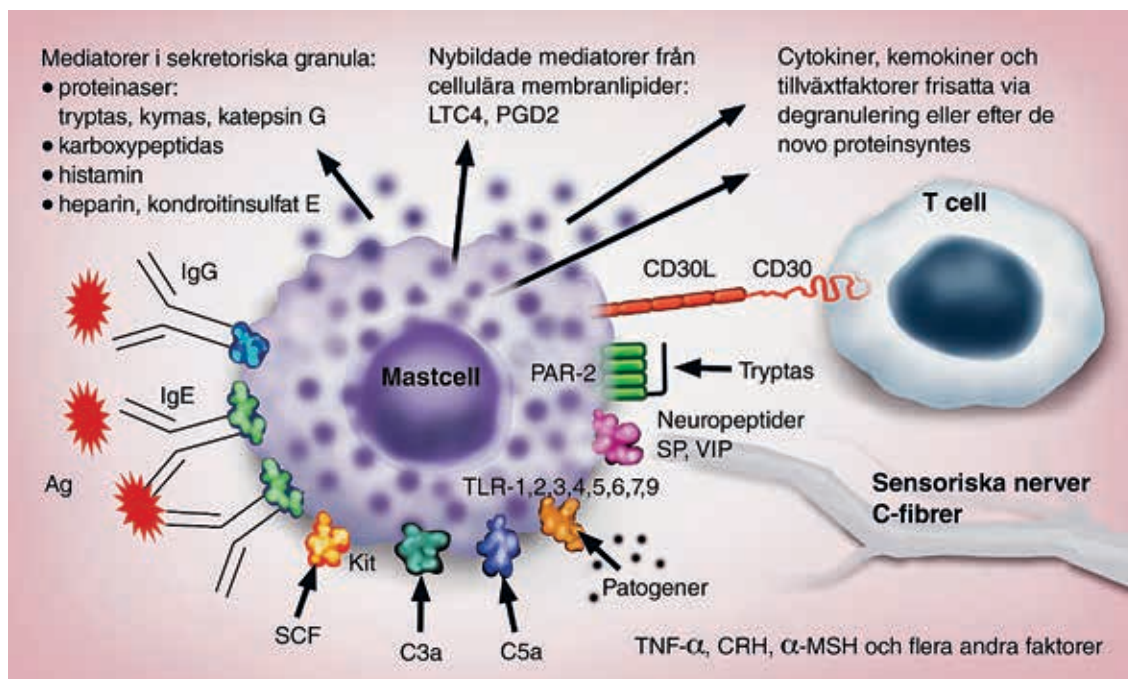
av typ MCC (innehåller kymas och karboxypeptidas A, men inte tryptas) har ifrågasatts (1, 2). Mastceller i human hud och tarmens submukosa är i huvudsak av typ MCTC, medan celler av typ MCT dominerar i lungan och i tarmens mukosa (1, 2). Nyligen har en ny och unik typ av mastcell beskrivits, som uttrycker tryptas och karboxypeptidas A, men inte kymas (3).

När ett allergen binder till IgE-molekyler på FcεRI-receptorer på cellmembranet aktiveras mastceller att utsöndra mediatorer (Figur 1). Det är mindre känt att mastceller kan aktiveras av en IgG-beroende mekanism eftersom de även kan uttrycka FcγRI- och FcγRIIa-receptorer (4, 5) (Figur 1). Dessa receptors patofysiologiska betydelse är dock oklar. Främmande antigen, exempelvis mikrobprodukter, kan bindas inte bara till IgE- och IgG-molekyler utan också till ett antal toll-liknande receptorer på mastcellerna, vilket leder till cellaktivering (6) (Figur 1). Dessutom finns det en mängd endogena peptider och proteiner som kan aktivera mastceller. Till dessa hör komplementprodukterna C3a och C5a, neuropeptiderna substans P och vasoaktiv intestinalpeptid, stamcells faktor (SCF), tumörnekrosfaktor (TNF), tryptas, katellicidin LL-37, α-melanocytstimulerande hormon och kortikotropinfrisättande hormon (1, 2) (Figur 1). En nyupptäckt mekanism för mastcellsaktivering och kemokinsekretion är omvänd signalering genom CD30-liganden under interaktionen mellan denna och CD30-receptorn (7) (Figur 1).

FÖRFATTARNA

Ilkka Harvima är professor i hudsjukdomar och allergologi vid Östra Finlands universitet och överläkare på kliniken för hudsjukdomar vid Kuopio universitetssjukhus.

Gunnar Nilsson är professor i experimentell allergiforskning vid Karolinska Institutet i Stockholm.



Figur 1. Mastceller aktiveras av ett stort antal exogena eller endogena molekyler och mekanismer. Efter aktivering utsöndras mediatorer genom olika mekanismer: snabb anafylaktisk degranulering, långsam bitvis degranulering och/eller mediatorsekretion oberoende av degranulering.

Tidigare har den allmänna uppfattningen varit att mastcellen bara kan ha två konfigurationer: den kan vara antingen på- eller avslagen, vilket betyder att den antingen är i viloläge eller att den snabbt och fullständigt genomgår anafylaktisk degranulering. Det har dock visat sig att mastcellen också kan genomgå långsam och partiell bitvis degranulering eller så kan den använda andra sekretionsmekanismer, som exosomsekretion och selektiv sekretion oberoende av degranulering (1, 2).

Efter aktivering utsöndrar mastcellerna ett stort antal mediatorer, bland andra förproducerade mediatorer som lagras i sekretoriska granula, till exempel proteaser, histamin, heparinproteoglykan, kondroitinsulfat E, sura hydroxylaser och olika typer av cytokiner och tillväxtfaktorer. Dessutom kan mastceller syntetisera och frisätta nysyntetiserade mediatorer, bland andra prostaglandin D₂, leukotrien C₄ och olika typer av cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer (Figur 1). Vidare kan mastceller uttrycka cellmembranreceptorer och ligander (1, 2). Det är troligt att alla dessa molekyler kan vara involverade inte bara i snabba överkänslighetsreaktioner utan också i regleringen av de immunologiska reaktionerna i vävnader. Dessa verkningsmekanismer kan resultera i

antingen inflammation eller immunsuppression. De dominerande proteinerna i mastcellernas sekretoriska granula – tryptas och kymas – har både proinflammatorisk och immunsuppressiv verkan, och deras biologiska nettoeffekt beror därför på balansen mellan dessa verkningsätt i mikromiljön (1, 2).

Mastceller ansamlas på ställen med kronisk inflammation

Vid kronisk inflammation ökar antalet mastceller och de visar tecken på aktivering och degranulering, till exempel vid kronisk inflammation i huden (1, 2). Denna ansamling och aktivering kan uppvisa olika mekanismer. Stamcellsfaktorn (SCF), liganden för Kit-receptorn som stimulerar tillväxt, migration, aktivering och överlevnad av mastceller uttrycks i inflammerad hudvävnad (1, 2). Andra möjliga orsaker till ansamling av mastceller är ökat uttryck av överlevnadsproteinet Bcl-1 i mastceller i den inflammerade huden (8), och rekrytering av mastcellsförstadiet från blodbanan med hjälp av kemokinreceptorer (9). Integrinreceptorn $\alpha\beta1$ på mastcellerna kan ytterligare styra dessa celler att ansamlas nära lamininerna i basalmembranerna i blodkärlen och epidermis (10).

Mastcellerna kan stimulera immunsystemets celler

Förutom att antalet tryptaspositiva mastceller är förhöjt kan cellerna också uttrycka ökad mängd cytokiner som har relevans för kronisk inflammation, till exempel uttrycks IL-4 och interferon- γ av mastceller vid atopiskt eksem respektive psoriasis (11, 12). Vid inflammation i huden ökar också uttrycket av de proinflammatoriska cytokinerna TNF- α och IL-6 samt av cellytemolekylerna CD30-ligand och proteasaktiverad receptor-2 (PAR-2) (7, 13–15). Under det senaste decenniet har en ny roll upptäckts för tryptas: enzymet kan aktivera PAR-2 på inflammatoriska celler och också på själva mastcellerna, vilket resulterar i frisättning av cytokiner och kemokiner (1, 2). Dessa rön antyder att mastcellerna kan formas av den immunologiska miljön och att de är en av de viktigaste celltyperna vid uppkomst av kronisk inflammation. Dessutom kan dessa molekyler samverka med eller aktivera olika typer av T-celler.

Denna nära samverkan mellan mastceller och T-celler är i själva verket välkänd (16). I experiment där mastceller odlas tillsammans med T-celler kan mastcellerna aktivera många typer av T-celler, som CD4+, CD8+, Th1, Th2, Tc1, Tc2, $\gamma\delta$ TCR+ och CD4+CD62L- (17), åtminstone delvis beroende på sekretion av TNF- α och samverkan mellan OX40-liganden på mastcellerna och OX40-receptorn på T-cellerna (18, 19). I experiment med samodling av mastceller, T-effektorceller och regulatoriska T-celler inducerade OX40L från mastcellerna tillsammans med IL-6 från effektorcellerna tillbakagång av suppression förmedlad av regulatoriska T-celler, vilket resulterade i differentiering av Th17-celler (20). Därför kan det hända att liganden OX40 på mastcellerna tillsammans med TNF- α och IL-6 är nödvändiga molekyler vid vävnadsinflammation där T-celler har en väsentlig roll. Vid sidan av direkt T-cellsaktivering av lösliga molekyler eller molekyler på cellytan kan mastcellerna presentera antigener eller superantigener för T-cellerna, eftersom de har förmågan att uttrycka MHC klass I och II såväl som de stimulerande molekylerna CD80, CD86 och ICAM-1 (1, 2, 16, 21). Mastcellerna kan stimulera T-cellerna också utanför vävnaden. Djurmodeller ger rätt gott experimentellt belägg för att mastceller, efter att hudinflammation har inducerats, migrerar eller mastcellsmediatorer diffunderar till lokala lymfknutor där de aktiverar T-celler (22, 23).

Professionella antigenpresenterande celler, som dendritceller och Langerhansceller, är väsentliga för migrationen och för presentationen av antigener för T-cellerna i lymfknutorna, men mekanismen är inte så enkel. Djurmodeller har i själva verket visat att mastceller och deras mediatorer kan aktivera Langerhans celler och dendritceller och få dem att migrera. I en studie på möss var det nödvändigt att aktivera mastceller genom en IgE-beroende mekanism eller med bakteriellt peptidoglykan för att Langerhans celler skulle migrera till lymfknutorna (23). I en annan musmodell av kontaktallergi var mastceller och deras TNF- α nödvändiga för optimal migration av dendritceller till lokala lymfknutor (24). Man kan alltså postulera att mastcellerna dels sätter igång sin egen migration, dels instruerar professionella antigenpresenterande celler att förflytta sig till lymfknutorna.

Mastceller kan dämpa immunsystemet

Mastceller antas främja inflammation, och därför bör behandling av sjukdomssymtom som regel vara inriktad på att motverka deras funktion. De senaste åren har djurmodeller dock visat att cellerna vid vissa tillstånd kan ha immunsuppressiv verkan vid sidan av den mastcellsinducerade inflammationen (25). Det finns flera exempel och experimentella modeller i nyligen publicerad litteratur. I en musmodell av hudallograft var mastceller exempelvis nödvändiga för perifer tolerans inducerad av regulatoriska T-celler, och denna reaktion har samband med IL-9 från regulatoriska T-celler (26). IL-9:s roll har också påvisats i en modell av nefrotoxisk serumnefrit hos möss, där regulatoriska T-celler och IL-9 såväl som mastceller var oundgängliga för en antiinflammatorisk effekt som skyddade njurarna (27).

Det är känt att ultraviolett (UV) solljus orsakar immunsuppression och denna effekt kan användas för att behandla inflammatoriska hudsjukdomar. Trots att mekanismerna är invecklade och omfattar flera celltyper, kan UV-ljusets immunsuppression delvis bero på mastceller. Detta har vistats i en musmodell av kontaktallergi där IL-10 från mastceller dämpade inflammationsreaktionen. En möjlig mekanism för UV-inducerad immunsuppression konstaterades vara bildning av 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3, som i sin tur stimulerade motsvarande VDR-receptor på mastcellerna. Detta resulterade i utsöndring av IL-10 och immunsuppression (28, 29). UV-ljusinducerad immunsuppressionen vid kontaktallergi i

musskinn kan också vara beroende av CXCR4-positiva mastceller, som stimuleras att migrera från skinnet till B-cellsområdet i den lokala lymfknutan av den kemoattraherande molekylen CXCL-12 (30). IL-10 frisatt av mastceller efter UV-bestrålning kan hämma det humoral immunsvaret. UV-bestrålning av musskinn konstaterades blockera bildningen av germinalcentra i lokala lymfknotor, frisättningen av antikroppar och funktionen av follikulära T-hjälparceller. IL-10 från mastceller befanns vara en nödvändig faktor, och IL-10-positiva mastceller upptäcktes i lokala lymfknotor efter UV-bestrålning (31). Även om det har visats att humana mastceller uttrycker IL-10 in vitro (32), vet man inte om detta immunsuppressiva cytokin uttrycks i tillräcklig mängd i inflammerade humana vävnader och om det spelar en roll vid sjukdomsmekanismer.

Vid maligna hudförändringar kan mastceller vara involverade i karcinogenesen genom immunmodulation, angiogenesinduktion, degradering av komponenter av den extracellulära matrixen och genom att främja mitos i tumörceller (33). Det är känt att UV-strålning är den viktigaste orsaken till karcinogenes i huden, och att mastceller spelar en roll vid UV-inducerad immunsuppression (28–32). Mastceller ansamlas ofta i det stroma som omgärdar cancertumörer, vilket nyligen föreslogs bero på att stromat producerar SCF som binder till Kit-receptorn på mastceller (34). I en musmodell av hepatokarcinom främjade SCF från tumörceller ansamlingen av mastceller från benmärgen i tumören. Adenosin som frigjorts från mastcellerna hämmade T-effektorceller och NK-celler, och immunsuppressionen förstärktes av den ökade närvaron av FoxP3+-regulatoriska T-celler (34). Med samma mushepatokarcinommodell upptäcktes det att mastceller inducerade SCF/Kit-beroende uppkomst av myeloida suppressorcellerna GR-1+ och CD11b+ med ursprung i benmärgen (MDSC). Dessutom ökade antalet regulatoriska T-celler i tumören och de producerade IL-9, ett cytokin som var nödvändigt för mastcellernas tumörfrämjande effekt och överlevnad (35). En cancertumör karaktäriseras ofta av inflammationsceller i stromat kring tumören. Därför kan samverkan mellan mastcellerna och de regulativa T-cellerna vara komplicerad. Ett färskt arbete antyder att mastcellerna kan främja uppkomsten av proinflammatoriska T-celler utan att de förlorar sina T-cellsuppressiva egenskaper (36). Följaktligen kan det vara så att det

behövs tillräcklig immunsuppression för att förhindra överdriven inflammation som skadar cancertumören, när tumören i typiska fall omgärdas av inflammationsceller.

Slutsatser

Mastceller är av avgörande betydelse för uppkomsten av symtomen vid snabb överkänslighet. Det börjar finnas allt mer belägg för att de också är involverade i patogenesen vid kroniska inflammatoriska sjukdomar. Många faktorer kan aktivera mastcellerna att antingen snabbt eller långsamt frigöra potenta förproducerade eller nysyntetiserade lösliga mediatorer. Mastceller kan uttrycka ytmolekyler, till exempel ligander eller receptorer, och på så sätt kan alla dessa faktorer modulera eller främja inflammation. Samverkan mellan mastceller, olika typer av T-celler och antigenpresenterande celler på inflammationsstället eller i lymfknotor är avgörande för slutresultatet. De senaste åren har man upptäckt en ny funktion för mastcellerna – toleransinduktion eller immunsuppression. De mekanismer som kopplar om inflammation till immunsuppression eller vice versa måste klarläggas ytterligare.

Ilkka T. Harvima

Institutionen för dermatologi

Kuopio universitetssjukhus

PB 100

70029 KYS

ilkka.harvima@kuh.fi

Gunnar Nilsson

Institutionen för medicin

Karolinska Institutet

Solna L2:04

SE-171 76 Stockholm

gunnar.p.nilsson@ki.se

Ilkka Harvima: Inga bindningar.

Gunnar Nilsson: Inga bindningar.

Tack

Författarna vill tacka för den strategiska finansieringen från Östra Finlands cancercentrum och Östra Finlands universitet, COST Action BM1007 (Mast cells and basophils – targets for innovative therapies), specialstatsandelen till Kuopio universitetssjukhus och MacNet (Mast Cell Network) som finansierats av Vetenskapsrådet i Sverige. Marjukka Aronen tackas för att ha gjort grafiken i Figur 1.

Referenser

- Harvima IT, Nilsson G, Suttle M-M, Naukkarinen A. Is there a role for mast cells in psoriasis? Arch Dermatol Res 2008;300:461–478.
- Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. Acta Derm Venereol 2011;91:644–650.
- Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, Solon M, Solberg OD, Caughey GH, Woodruff PG, Fahy JV. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in TH2-high asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1046–53.
- Zhao W, Kopley CL, Morel PA, Okumoto LM, Fukuoka Y, Schwartz LB. FcγRIIa, not FcγRIIb, is constitutively and functionally expressed on skin-derived human mast cells. J Immunol 2006;177:694–701.
- Tkaczyk C, Okayama Y, Woolhiser MR, Hagaman DD, Gilfillan AM, Metcalfe DD. Activation of human mast cells through the high affinity IgG receptor. Mol Immunol 2001;38:1289–93.
- Dawicki W, Marshall JS. New and emerging roles for mast cells in host defence. Curr Opin Immunol 2007;19:31–38.
- Fischer M, Harvima IT, Carvalho RFS, Möller C, Naukkarinen A, Enblad G, Nilsson G. Mast cell CD30 ligand is up-regulated in cutaneous inflammations and mediates degranulation-independent chemokine secretion. J Clin Invest 2006;116:2748–56.
- Ekoff M, Lyberg K, Krajewska M, Arvidsson M, Rak S, Reed JC, Harvima I, Nilsson G. Anti-apoptotic Bfl-1 is the major effector in activation-induced human mast cell survival. PLoS ONE 2012;7(6):e39117.
- Juremalm M, Nilsson G. Chemokine receptor expression by mast cells. Chem Immunol Allergy 2005;87: 130–144.
- Sime W, Lunderius-Andersson C, Enoksson M, Roussele P, Tryggvason K, Nilsson G, Harvima I, Patarroyo M. Human mast cells adhere to and migrate on epithelial and vascular basement membrane laminins LM-332 and LM-511 via α3β1 integrin. J Immunol 2009;183:4657–65.
- Horsmanheimo L, Harvima IT, Järvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:348–353.
- Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamäki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. Br J Dermatol 1999;140:624–633.
- Ackermann L, Harvima IT. Mast cells of psoriatic and atopic dermatitis skin are positive for TNF-α and their degranulation is associated with expression of ICAM-1 in the epidermis. Arch Dermatol Res 1998;290:353–359.
- Carvalho RF, Nilsson G, Harvima IT. Increased mast cell expression of PAR-2 in skin inflammatory diseases and release of IL-8 upon PAR-2 activation. Exp Dermatol 2010;19:117–122.
- Suttle M-M, Nilsson G, Snellman E, Harvima IT. Experimentally induced psoriatic lesion associates with interleukin (IL)-6 in mast cells and appearance of dermal cells expressing IL-33 and IL-6 receptor. Clin Exp Immunol 2012;169:311–319.
- Sayed BA, Brown MA. Mast cells as modulators of T-cell responses. Immunol Rev 2007; 217: 53–64.
- Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell-derived TNF. Proc Natl Acad Sci (USA) 2005;102:6467–72.
- Nakae S, Suto H, Iikura M, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. J Immunol 2006;176:2238–48.
- Kashiwakura J, Yokoi H, Saito H, Okayama Y. T cell proliferation by direct cross-talk between OX40 ligand on human mast cells and OX40 on human T cells: comparison of gene expression profiles between human tonsillar and lung-cultured mast cells. J Immunol 2004;173:5247–57.
- Piconese S, Gri G, Tripodo C, Musio S, Gorzanelli A, Frossi B, Pedotti R, Pucillo CE, Colombo MP. Mast cells counteract regulatory T cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17 cell differentiation. Blood 2009;114:2639–48.
- Brill A, Baram D, Sela U, Salamon P, Mekori YA, Hershkovich R. Induction of mast cell interactions with blood vessel wall components by direct contact with intact T cells or T cell membranes in vitro. Clin Exp Allergy 2004;34:1725–31.
- Wang H-W, Tedla N, Lloyd AR, Wakefield D, McNeil HP. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. J Clin Invest 1998;102:1617–26.
- Jawdat DM, Rowden G, Marshall JS. Mast cells have a pivotal role in TNF-independent lymph node hypertrophy and the mobilization of Langerhans cells in response to bacterial peptidoglycan. J Immunol 2006;177:1755–62.
- Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. J Immunol 2006 176:4102–12.
- Hershko AY, Rivera J. Mast cell and T cell communication: an amplification and control of adaptive immunity. Immunol Lett 2010;128 98–104.
- Lu L-F, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, Scott ZA, Coyle AJ, Reed JL, van Snick J, Strom TB, Zheng XX, Noelle RJ. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. Nature 2006;442:997–1002.
- Eller K, Wolf D, Huber JM, Metz M, Mayer G, McKenzie ANJ, Maurer M, Rosenkranz AR, Wolf AM. IL-9 production by regulatory T cells recruits mast cells that are essential for regulatory T cell-induced immune suppression. J Immunol 2009;186:83–91.
- Grimbaldeston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. Nat Immunol 2007; 8:1095–1104.
- Biggs L, Yu C, Fedorich B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldeston MA. Evidence that vitamin D3 promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. J Exp Med 2010;207:455–463.
- Byrne SN, Limón-Flores AL, Ullrich SE. Mast cell migration from the skin to the draining lymph nodes upon ultraviolet irradiation represents a key step in the induction of immune suppression. J Immunol 2008; 180:4648–55.
- Chacón-Salinas R, Limón-Flores AY, Chávez-Blanco AD, Gonzales-Estrada A, Ullrich SE. Mast cell-derived IL-10 suppresses germinal center formation by affecting T follicular helper cell function. J Immunol 2011;186:25–31.
- Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Gabiot AC, Kantelip B, Féger F, Guillochon JJ, Kantelip JP, Arock M. Autocrine regulation of cord blood-derived human mast cell activation by IL-10. J Allergy Clin Immunol 2001;108:80–86.
- Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. Mod Pathol 2006;19:149–159.
- Huang B, Lei Z, Zhang G-M, Li D, Song C, Li B, Liu Y, Yuan Y, Unkeless J, Xiong H, Feng Z-H. SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. Blood 2008;112:1269–79.
- Yang Z, Zhang B, Li D, Lv M, Huang C, Shen G-X, Huang B. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. PLoS ONE 2010;5:e8922.
- Blatner NR, Bonertz A, Beckhove P, Cheon EC, Krantz SB, Strouch M, Weitz J, Koch M, Halverson AL, Bentrem DJ, Khazaie K. In colorectal cancer mast cells contribute to systemic regulatory T-cell dysfunction. Proc Natl Acad Sci (USA) 2010;107:6430–35.

Summary

The fascinating mast cell

Mast cells are crucial in immediate-type allergy but also regulate the immune system. Upon activation, mast cells undergo rapid anaphylactic or slow piecemeal degranulation or degranulation-independent mediator secretion, resulting in release of soluble mediators, serine proteinases, histamine, lipid-derived mediators, cytokines, chemokines, and growth factors. Receptors and ligands are expressed on the cell surface and activate and regulate other cells of the immune system such as T cells and antigen-presenting cells. A new function for mast cells has emerged – induction of tolerance or immunosuppression. The mechanisms that switch the inflammatory function to an immunosuppressive one, or vice versa, are obscure.

Hudens mikrobiom – mikroorganismer i nytt ljus?

ALEXANDER SALAVA OCH ANTTI LAUERMA

Det finns ett brett spektrum av mikroorganismer i huden. Enligt nuvarande uppfattning är de flesta av dem ofarliga för sin värd, men en del av dem kan vara nyttiga. Mikroorganismer-nas kolonisering av människans hud varierar kraftigt beroende på vilket hudområde som undersöks, hur mottaglig värden är och vilka yttre miljöfaktorer det finns. Det har visats att immunsvaret i hudens naturliga och förvärvade försvarssystem kan påverka mikrobiomet och omvänt att mikroorganismerna kan träna upp försvarssystemet. Nya diagnostiska metoder har gjort att man kan identifiera tidigare okända mikroorganismer på huden. Detta har resulterat i en ny förståelse för hudens mikrobiom, som har visat sig vara klart mer mångfacetterat och intressant än vad man tidigare trodde. Det är därför sannolikt att hudens mikrobiom i framtiden måste ses i ett helt nytt ljus. Vi har starka belegg för mikro-organismernas roll vid hudsjukdomar, till exempel atopiskt eksem och psoriasis. Eventuellt kommer mikrobiomundersökningar i framtiden att få fotfäste inom både diagnostiken och behandlingen av hudsjukdomar.

Människans hud kan ses som ett ekosystem. På en cirka två kvadratmeter stor yta samsas ett stort antal olika livsmiljöer – allt från de fuktiga hudveckan i armhålan till den torra huden på skenbenet. Hudens främsta fysiologiska uppgift är att fungera som gränssyta och hinder mot den yttre miljön, och därför bebos den av talrika mikroorganismer som bakterier, svampar, kvalster och virus. Största delen av dessa mikroorganismer är enligt vad man nu vet oskadliga, och en del av dem skyddar antagligen mot inverkan från skadliga och invasiva mikrober. Samspelet är i många fall symbiotiskt.

FÖRFATTARNA

MD **Alexander Salava** är specialistläkare i hud-sjukdomar och allergologi på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs.

Antti Lauerma är professor i praktisk dermatologi och allergologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs.

Mikroorganismer koloniserar ett visst hudområde och i utbyte mot sitt livsrum skyddar de värden mot patogena organismer genom att undantränga dem och hindra att de förökas.

Mikrober har också konstaterats ha en viktig roll i att modulera värdens immunförsvar och i att styra immunsvaret. Genom sin samverkan tränar dessa kommensala mikrober upp hudens miljarder T-celler till att identifiera inkräktare och utveckla immunsvaret. Flera verkningssätt som försvagar värdens immunsvaret och upprätthåller den immunologiska toleransen har också rapporterats. Man vet till exempel att flera slags bakterier som koloniserar huden inverkar på T-lymfocyternas transmittorsubstanser och på deras receptorer. Detta har bäst dokumenterats för interleukin 1-receptorn (IL1R), vars uttryck kan förändras av flera hudkoloniserande bakterier, så som *Staphylococcus epidermidis*. Enligt vad man vet i dag är hudens naturliga och förvärvade immunförsvarssystem i hög grad beroende av hudens mikroorganismer för att kunna fungera normalt (1).

Hudens ekosystem

Uppfattningen om huden som ekosystem är inte ny. Man har länge vetat att det finns

ett brett spektrum av mikroorganismer på huden och att deras sammansättning varierar med växlande förhållanden. Under de senaste åren har nya forskningsmetoder revolutionerat vår kunskap om mikrobernas roll och gett större insikt i den komplicerade balansen mellan mikrobiomet och värden. Störningar i balansen har visat sig förvärra hudsjukdomar som atopiskt eksem eller hudinfektioner. Orsakerna till störningen kan vara inre (exempelvis genetisk polymorfism i immunförsvaret, gener som inverkar på hudens permeabilitet) eller yttre (till exempel överdriven handtvätt, uttorkning av huden och mekanisk retning). Störningen i hudens permeabilitet vid atopiskt eksem är ett gott exempel på hur inre faktorer gör att mikro-biomet förändras. Hudens mikroorganismer har konstaterats vara en viktig faktor som inverkar på hudens immunologiska barriär. Vid exempelvis irritativt handeksem kan detta tillsammans med försämring i den mekaniska barriären göra att sjukdomen förvärras. De senaste åren har det utvecklats genetiska undersökningsmetoder som har gett oss en mer heltäckande och fullständig bild av hudens mikrobiom och dess dynamik.

Mikrofloran bestäms bland annat av hudens fysikaliska och kemiska egenskaper. Mikrobiomet påverkas i synnerhet av epidermis tjocklek på olika hudområden, av antalet hudveck samt av antalet och typen av svett- och talgkörtlar och hårfolliklar. Värdens ålder, kön och också immunologiska faktorer kan tydligt påverka mikrofloras sammansättning. Fysiologiska och anatomiska skillnader mellan mäns och kvinnors hud, som mängden svett och talg samt skillnader i könshormonerna, förklarar till en del skillnaderna i mikrobiomet. I livmodern är fostret sterilt, men man vet att kolonisation med mikroorganismer sker strax efter förlösningen. Mikroorganismer har påträffats djupt inne i epidermis, men även i hårfolliklar och talgkörtlar. Detta mer djupliggande mikrobiom representerar enligt studier den ursprungliga kolonisationen efter födseln och det förändras inte mycket under livet. Ett synnerligen intressant framtida forskningsområde är att klargöra hur mikrobiomet stabiliseras under de första levnadsåren och vilket samband detta har med eventuella hudsjukdomar.

Hudens mikrobiom kan förändras av människans yrke, livsmiljö, klädsel och till exempel användning av antibiotika.

Kosmetika, tvål, hygienprodukter och fuktighetskrämer är också faktorer som eventuellt kan påverka hudens mikroorganismer. Forskning om hur livsmiljön och kulturen påverkar mikrobiomet har visat att hög temperatur och fuktighet har samband med ökat antal och bredare spektrum av bakterier på huden. Ultraviolet strålning har i sin tur väldokumenterad baktericid inverkan, vilket gör att hudens mikrobiom sannolikt varierar kraftigt efter geografiskt område (2–7).

Ny molekyलगenetisk forskning

Genforskning har visat att hudens mikrobiota är klart mer omfattande och mångsidig än man tidigare har trott. Med metoder baserade på undersökning av polymeraskedjor kan hudens bakterier till exempel delas in i fyra ordningar enligt polymorfismen i 16 S-ribosomernas RNA: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* och *Proteobacteria*. Samma ordningar finns också på slemhinnor i nära anslutning till huden. Det är anmärkningsvärt att proportionerna mellan dessa bakterieordningar varierar så kraftigt mellan olika hudområden. Enligt vad man vet i dag håller sig proportionerna och mikrobiomet dock överraskande konstanta under livsrytmen och då man undersöker enskilda personer.

Mikrobiomundersökningar kan i framtiden vinna insteg i diagnostiken och behandlingen av hudsjukdomar. En nackdel med molekyलगenetiska undersökningsmetoder har ansetts vara att de inte kan särskilja mellan 16 S rRNA-gener som härstammar från levande och döda organismer. Eftersom huden är känslig för inverkan av miljöfaktorer är det svårt att bestämma vilka av de kända arterna som är tillfälliga och vilka som utgör en bestående kolonisering. Metoderna kan inte heller användas för resistensbestämning, till exempel för att särskilja stammar av *Staphylococcus aureus* som är känsliga för eller resistenta mot meticillin (MRSA) (8–11).

Mikrobiomet vid hudsjukdomar

Mikroorganismer har ansetts spela en viktig roll vid flera hudsjukdomars etiologi och utveckling. De senaste åren har man särskilt undersökt den roll som den grampositiva bakterien *Staphylococcus aureus* spelar vid



Figur 1. Likifierade knäveck: vid atopiskt eksem likenifieras hudområden ofta som följd av kronisk skavning.



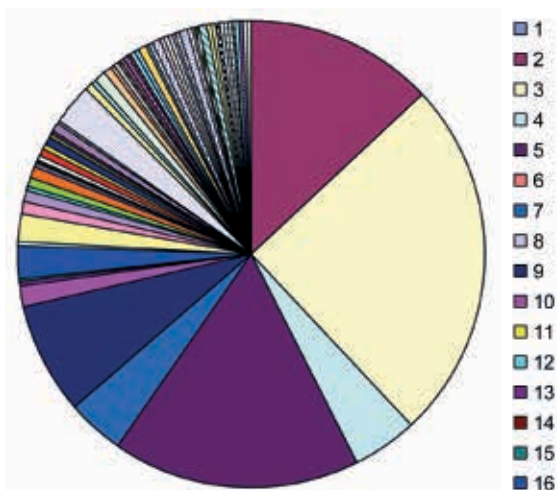
Figur 4. Primär impetigo på kinden hos en ung man (blandinfektion med *Staphylococcus aureus* och *Staphylococcus pyogenes*).

atopiskt eksem (Figur 1). Det finns belägg för att mikrobiomet förändras i en riktning som är gynnsam för kolonisering med *S. aureus* och att mikroorganismernas diversitet minskar när atopiskt eksem förvärras (Figur 2 och 3). Förändringarna uppkommer redan innan eksemet förvärras och behandlingar som botar eksemet korregerar dem.

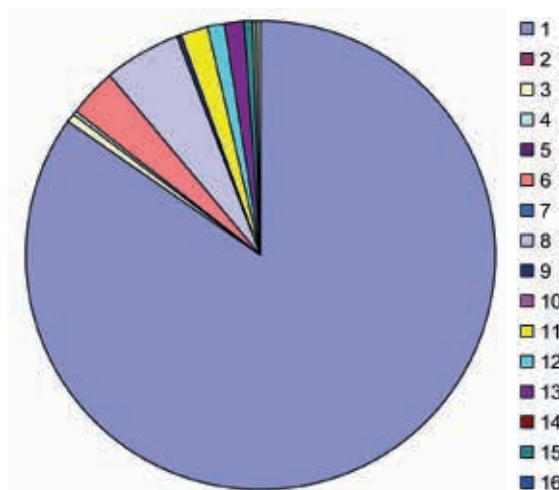
Det är möjligt att förändringarna i hudens mikrobiom och i mikroorganismernas diversitet modulerar samverkan mellan gener och miljö på hudens yta. Detta har påvisad effekt på hudens naturliga och förvärvade immunförsvar. Atopiskt eksem uppkommer ofta på typiska hudområden som arm- och knäveck, vilket delvis förklaras av förändringar i hudens mikrobiom. Mikroorganismer har misstänkts spela en roll vid många hudsjukdomar eftersom de modulerar immunsvaret. Det finns preliminära rön som tyder på att

mikrobiomet förändras på ett typiskt sätt vid psoriasis, seborroiskt eksem, akne och kroniska sår.

Fastän det råder konsensus om att mikroorganismerna har betydelse för många hudsjukdomar, finns det inte mycket kunskap om deras patogenetiska roll och hur den påverkas av genetisk variation och variation i miljöfaktorer. Flera vanliga hudsjukdomar förekommer under speciella levnadsskeden och de har en typisk topografisk distribution. Troligen har hudsjukdomarna också sina typiska hudmikrobiom. Det är oklart hur nyttiga mikroorganismerna är för sin värd och om de verkligen är symbiotiska och oskadliga. Nyligen har forskarna upptäckt exempel på hur värden och mikroben förenar sina krafter för att avvärja anfall från en sjukdomsalstrare. Den vanligen oskyldiga bakterien *Staphylococcus epidermidis* kunde hindra den pato-



Figur 2. Mikrobiom: hög biodiversitet



Figur 3. Mikrobiom: låg biodiversitet

gena bakterien *Staphylococcus aureus* från att kolonisera och bilda biofilmer på huden (Figur 4).

Hudens mikrobiom och hur det förändras på ett patognomont sätt har varit föremål för speciellt intresse när nya metoder för diagnostik och behandling har tagits fram. Påvisade förändringar i mikrobiomet vid hudsjukdomar, som atopiskt eksem och psoriasis, har dessutom bidragit till större förståelse för sjukdomarnas patofysiologi. Eftersom det har konstaterats att hudens mikrobiom förändras bland annat vid störningar i hudens permeabilitet och immunförsvar, kan man anta att sådana förändringar också kan ses vid maligna hudtumörer. Förändringarna har hittills varit karaktäristiska för ett visst hudområde eller en viss hudsjukdom, och detta faktum kan eventuellt i framtiden utnyttjas för diagnostik av hudsjukdomar. Förändringar i hudmikrobiomet kan dessutom mätas mycket känsligt, och därför kan metoderna eventuellt användas för tidig diagnostik (12–15).

Biodiversitet hos hudens mikroorganismer

Hudens mikrobiom har i ljuset av nya undersökningsmetoder visat sig vara mångskiftande; det omfattar hundratals arter och biodiversiteten är enorm. Minskad diversitet och mångfald hos de bakteriearter som koloniserar huden har konstaterats ha samband med atopi och allergiska sjukdomar. Finländska forskningsgrupper har internationellt sett stått i mikrobiomforskningens frontlinje, och de har bland annat publicerat flera undersökningar om sambandet mellan minskad biodiversitet och atopiska sjukdomar. Atopiska patienters omgivning och hudens mikrobiom har vad biodiversiteten beträffar konstaterats vara klart mer begränsade än hos friska kontroller. I färsk undersökning fanns det till exempel ett mindre urval bakterier i gruppen gamma-proteobakterier på atopiska patienters hud.

Vi har ännu inte helt förstått den patofysiologiska bakgrunden till dessa observationer. Hos friska människor finns till exempel ett signifikant samband mellan mängden bakterier av släktet *Acinetobacter*, som hör till gammaproteobakterierna, och cytokinet interleukin 10, som dämpar inflammationsreaktionen. Gammaproteobakterier som lever på huden kan eventuellt stimulera T-lymfocyter och andra försvarsceller till att

producera denna molekyler som förstärker immunförsvaret, och det vore bara ett exempel på sambandet mellan hudens mikroorganismer och immunförsvaret. Förvärvat immunitet som fungerar balanserat behöver en stark naturlig immunitet som grund, och det kräver fortlöpande aktivering och träning. Den för huden viktiga naturliga immuniteten har inget bestående minne, utan den behöver hela tiden mikrobstimulering från huden, matsmältningskanalen och andningsvägarna. Den immunologiska inläringen är mest effektiv i den tidiga barndomen, men den upphör inte ens vid hög ålder.

Nya undersökningsresultat har understrukt det nära samarbetet mellan mikroorganismer och immunförsvar. Utifrån resultaten kan man säga att hudens mikroorganismer står i ständigt samspel med immunförsvaret och att detta samspel kräver ett omfattande mikrobiom med stor biodiversitet (16–18).

Framtidsutsikter

De nya undersökningsmetoder som molekylärgenetiken har fört med sig har dramatiskt förändrat vårt synsätt på de mikroorganismer som lever på huden. Utifrån vad man vet i dag måste mikroorganismerna ses i ett helt nytt ljus.

Mikrobiomforskningen har gett en ny uppfattning om hudens fysiologiska funktion och hudsjukdomarnas uppkomst, men det har också uppkommit nya viktiga frågor om förhållandet mellan värden och mikroorganismen och dess betydelse för hudsjukdomar. Fastän det står klart att flera dominerande mikroorganismer, som till exempel *Staphylococcus arterna*, utgör en stor del av hudens mikrobiom, är våra kunskaper om mikroorganismer som är sällsynta eller som bara tillfälligt finns på huden mycket begränsade. Det behövs fortfarande mycket forskning för att förstå den jämvikt som råder mellan immunförsvaret och mikroorganismerna. Det är fortfarande till stor del oklart vilka faktorer som förändrar mikroorganismernas kolonisering av huden och vilket samband förändringarna har med till exempel hudsjukdomar. Med nya diagnostiska metoder har man också lärt sig identifiera tidigare okända mikroorganismer på huden, vars roll och eventuella patofysiologiska betydelse än så länge är höljda i dunkel.

Vi håller på att få en ny bild av mikroorganismerna på huden och hudens mikrobiom, och den har visat sig vara betydligt

mer invecklad och intressant än den tidigare uppfattningen. Framtida molekylärgenetisk forskning kommer eventuellt att kunna visa vilken viktig roll hudens mikrobiom spelar för flera hudsjukdomar. Det kan därför hända att mikrobiomundersökningar vinner insteg inom både diagnostiken och behandlingen av hudsjukdomar.

Alexander Salava
Antti Lauerma
Hud- och allergisjukhuset
Hucs
Mejlansvägen 2
00029 HNS
alexander.salava@hus.fi
antti.lauerma@hus.fi

Alexander Salava: Inga bindningar.
Antti Lauerma: Medlem i Actavis Oy:s sakkunniggrupp

Referenser

1. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244–245.
2. Grice, E. A. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324:1190–92.
3. Marples, M. *The Ecology of the Human Skin* (Charles C Thomas, Bannerstone House, Springfield, Illinois, 1965.
4. Roth, R. R. & James, W. D. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:367–390.
5. Kong HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med*. 2011;17:320–328.
6. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011;131:2026–32.
7. Jalava J. Ihminen ja mikrobisto – vanha kumppanuus uudessa tarkastelussa. *Suomen Lääkärilehti* 2010;65:1005–11.
8. Hultman J, Auvinen P. Metagenomiikka avaa uusia ovia mikrobiologiassa. *Duodecim* 2010; 126:1278–8530.
9. Margulies M, Egholm M, Altman WE, ym. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005;437:376–380.
10. Peterson, J. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19:2317–23.
11. Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson KE et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science*. 2010;328:994–999.
12. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008;158:442–455.
13. Patrick L, Zeeuwen M, Boekhorst J et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biology* 2012;13:R101 doi:10.1186/gb-2012-13-11-r101.
14. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*. 2012;6098:1115–9.
15. Kong HH, Oh J et al. Flares and treatment in children with atopic dermatitis Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease. *Genome Res*. 2012;22:850–859.
16. von Hertzen L, Hanski I, Haahela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep*. 2011;12:1089–93.
17. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen, Haahela T et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;22:109:8334–9.
18. McGrath KC, Thomas-Hall SR, Cheng CT, ym. Isolation and analysis of mRNA from environmental microbial communities. *J Microbiol Methods* 2008;75:172–176.

Summary

The skin microbiome – micro-organisms seen under a new light?

A diverse spectrum of micro-organisms colonize the skin. It is recognized that most are harmless; some may even be useful. The natural defence system and the acquired immune response may change the cutaneous microbiome and vice versa, the micro-organisms can function within this system as trainers. New diagnostic methods have identified previously unknown micro-organisms on the skin, and thus a new concept is emerging regarding the skin microbiome. Evidence has become available that in skin diseases micro-organisms may play a role. In (the) future, the skin microbiome may open possibilities for the diagnosis and treatment of skin diseases.

Hudsymtom som tecken på invärtes sjukdom: exemplet livedo hos vuxna

NICOLAS KLUGER

Livedo reticularis är ett rätt vanligt statusfynd som består av makulära, violettskiftande, sammanlänkade ringar i ett nätliknande mönster. Oftast är livedo reticularis ett helt godartat fynd som förekommer vid köldexponering. Det finns dock många andra potentiella orsaker till livedo reticularis och också till livedo racemosa, som är en långvarig patologisk livedo. Livedo kan vara ett tecken på ett stort antal systemiska eller invärtes sjukdomar och en del av dem kan vara potentiellt livshotande eller invalidiserande. Det innebär att det är mycket viktigt att utreda en patient med livedo. Vi ger här kliniker råd hur patienter med livedo ska utredas.

Inledning

Termen livedo betecknar en fläckig, nätliknande, rödviolett vaskulär missfärgning av huden. Förändringen uppträder på extremiteterna, men den kan också förekomma på hela kroppen. Den är en följd av en störning i artärerna eller arteriolerna i dermis och gör att blodflödet avtar eller upphör. Störningen kan ha funktionella orsaker som ger upphov till vasospasm eller organiska orsaker som ger antingen inflammation i artärväggen (vaskulit) eller vaskulär obstruktion orsakad av trombos, emboli eller lesioner i artärväggen) (1–3). Det specifika mönstret vid livedo beror på hur blodflödet i dermis är uppbyggt (4). Arteriolenheten bildas enkelt beskrivet av en hexagon med en ascenderande kapillär arteriol i mitten omgiven av kapillära venoler i dermis (4). Livedo ligger allt som allt djupare än huden. Förändringen kan vara ett tecken på systemiska sjukdomar eller invärtes sjukdomar i andra organ som potentiellt kan vara livshotande.

Differentialdiagnos

Det första steget när klinikern konfronteras med livedo är att utesluta differentialdiagnoserna (Tabell I). Erythema ab igne är den viktigaste differentialdiagnosen. Det är en retikulär, teleangiektatisk, pigmenterad dermatos som förekommer efter långvarig exponering för infraröd strålning som inte är tillräckligt kraftig för att bränna huden. Den förekommer

vanligen på områden som utsätts för hetta (från eldstäder, varmvattenflaskor, värmetakten, bärbara datorer eller uppvärmningssystem i bilar), vanligen på benen, låren eller ryggen (5, 6). Diagnosen är vanligen klinisk, men om man tar biopsi ses aktin keratos och inte livedo.

Definition av "fysiologisk" och "patologisk" livedo

För att avgöra om en livedo är fysiologisk (godartad) eller beror på en bakomliggande sjukdom (patologisk) måste patienten undersökas noggrant, i stående eller liggande ställning och avklädd till underkläderna. Ge till att börja med akt på mönstret. Följande

FÖRFATTAREN

Nicolas Kluger är en fransk hudläkare som gör sin doktorsavhandling om APECED-syndromet på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs. Han har tidigare arbetat som hudläkare på Saint-Eloi-sjukhuset vid Montpellier universitet. Hans huvudsakliga intresseområden är hälsofrågor vid tatuering, piercing etc., invärtes medicin och hudsjukdomar, kultur och livsmedel vid hudsjukdomar, hudmaligniteter och genodermatoser.

Tabell I.
Differentialdiagnos av livedo reticularis hos vuxna

Retikulära dermatoser Erythema ab igne Kinidinfotosensivering Retikulär erytematös mucinos Lichen planus
Likenoida reaktioner Gougeraud-Carteaud papillomatos Incontinentia pigmenti
Ärftliga hudsjukdomar med retikulär pigmentering Xeroderma pigmentosum Zinsser-Cole-Engman-syndrom (medfödd dyskeratos)
Poikiloderma Ärftliga Rothmund-Thomson-syndrom, Weary-Kindler-syndrom, Blooms syndrom Förvärvade Parapsoriasis, diskoid lupus, dermatomyosit, transplant-atmot-värd-reaktioner i huden, Civattes poikiloderma



Figur 1. Pigmenterat erythema ab igne på benen.

frågor är nödvändiga: Är linjerna i livedoförändringen tunna och regelbundna eller tjocka och oregelbundna? Visar förändringen öppna (typiskt fisknätsmönster) eller slutna cirklar? Är förändringen indurerad vid palpation? Finns det nekrotiska lesioner någonstans på livedoområdet? Finns det utlösande faktorer? Är livedon akut, övergående eller bestående? Förvärras den av köld eller vid stående ställning? Vid vilken ålder började livedon (tidigt eller sent i livet)? Var på kroppen finns livedon? Är den enhetlig eller fläckvis förekommande? Till sist: Finns det andra hudsymtom som kan väcka misstanke om patologisk livedo: purpura, noder, atrofiska förändringar, blå tå, cutis marmorata, livedo reticularis eller livedo racemosa?

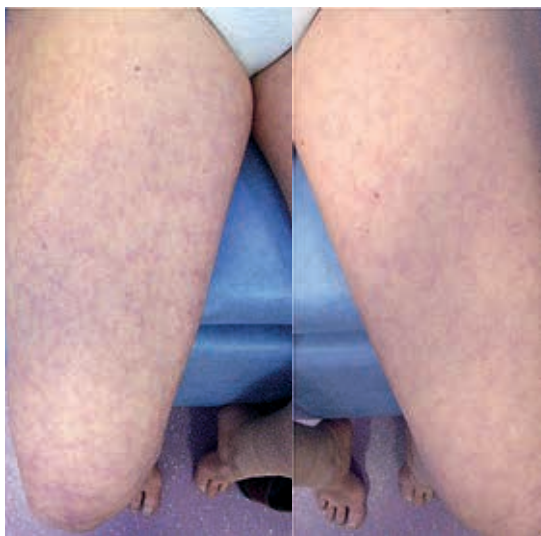
Ett problem med livedo är den förvirrande terminologin som används i den medicinska litteraturen. Den kan lätt leda läkaren på fel väg (1–3).

Cutis marmorata är en brittisk medicinsk term för fysiologisk livedo reticularis. Den bör inte längre användas. Termen används dock fortfarande för ett tillstånd hos nyfödda som kallas cutis marmorata telangiectatica congenita (eller van Lohuizens syndrom). Det är kort sagt en särskild nekrotisk och atrofisk livedo hos nyfödda som kan vara lokaliserad (extremiteter, huvud) eller diffus. Den kan utvecklas på olika sätt, från att gå i regress till att stabiliseras och bilda ärr. Diagnosen är klinisk och kan förekomma tillsammans med vissa andra genetiska tillstånd (makrocefali, homocystinuri, trisomi 21, Cornelia de Langes syndrom) (7).

Termen **livedo reticularis** beskriver en livedo med dels tunna och regelbundna linjer, dels slutna, obrutna cirklar, med andra ord det typiska "fisknätsmönstret". Livedo reticularis kan vara antingen fysiologisk eller patologisk.

Livedo racemosa (en term som först användes av Ehrmann 1907) beskriver en livedo med oregelbundna linjer och öppna, brutna cirklar som vissa författare har ansett påminna om förgrenande blixar. Livedo racemosa är alltid patologisk och man måste aktivt söka efter en underliggande sjukdom.

Slutligen beskriver termen **retiform purpura** en speciell form av purpura med stjärnformade kanter. Den har samband med kärlobstruktion med påföljande blödning efter en period av issemi. Orsakerna till retiform purpura överlappar orsakerna till infiltrerad och nekrotisk livedo racemosa. Vissa författare har försökt finna skillnader mellan dessa båda förändringar (8). Jag anser dock att



Figur 2. Bilateral fysiologisk livedo reticularis under ett mottagningsbesök.

skillnaden mellan nekrotisk livedo racemosa och retiform purpura är små eller obetydliga och att båda har samma potentiella orsaker.

Fullständig klinisk och fysikalisk undersökning

Det är viktigt att undvika onödiga undersökningar och att definiera vilken typ av livedo det är fråga om. Anamnesen och släktanamnesen ska gås igenom noggrant: hjärt- och kärlsjukdomar (hypertoni, klaffel, ateroskleros, tromboflebit, medvetslöshetsanfall), sjukdomar i centrala nervsystemet (migrän, stroke, TIA-anfall, krampanfall), ögonsymtom (diplopi, amauros), njurarna (kronisk njursvikt, njursten), graviditet (missfall, hypertoni, eklampsi, för tidig förlösning). Efter intervjun följer naturligtvis en fullständig fysikalisk undersökning. Efter detta bör läkaren kunna avgöra om patienten har livedo reticularis och om den är fysiologisk eller patologisk, eller om det är fråga om livedo racemosa.

Fysiologisk livedo reticularis

Detta är ett vanligt tillstånd som beror på vasospasm och som oftast drabbar nyfödda, spädbarn och unga personer (Figur 2). Det uppvisar tunna, regelbundna linjer, slutna cirkclar och ett fisknätsmönster. Tillståndet förvärras av köld och förbättras av värme, och det förekommer främst på extremiteterna och ibland på bälgen. Det kan ofta upptäckas när man undersöker en patient i underkläder om



Figur 3. Snabbt dödligt nekrotiserande trombotisk livedo racemosa av okänd orsak hos en medelålders kvinna.

rummet är kylslaget. Kvinnor under 40 kan uppvisa andra symtom, till exempel akrocyanos, kylknölar och anorexia nervosa. Fysiologisk livedo reticularis kan vara utbredd och lindras inte alltid av uppvärmning. Tillståndet kräver ingen ytterligare utredning. Ingen behandling har någon effekt, utom solbränna som kan dölja livedon (1).

Patologisk livedo reticularis

Livedo reticularis orsakas av vasospasm. Diagnosen patologisk livedo reticularis går snabbt och lätt att ställa på kliniska grunder. Hudbiopsi ger ingen ytterligare information och är onödig. Till de viktigaste orsakerna hör minskat blodflöde, ett välkänt fenomen på intensivvårdsavdelningar vid kardiogen och septisk chock eller hypovolemi. Neurologiska sjukdomar, exempelvis reflektorisk sympatisk dysfunktion vid immobilisering eller andra störningar i autonoma nervsystemet, kan stå bakom livedo. Vissa läkemedel kan orsaka livedo, bland andra amantadin som används vid Parkinsons sjukdom, interferon vid multipel skleros eller hepatit C, eller noradrenalin. Feokromocytom är en sällsynt orsak till livedo reticularis.

Livedo racemosa

Listan på sjukdomar som kan orsaka patologisk livedo racemosa är omfattande. Tre patofysiologiska mekanismer i blodkärlen kan ligga bakom livedo racemosa: inflammation (vaskulit) (Figur 3), trombos (Figur 4 och



Figur 4a. Livedo racemosa på benen.

Figur 4b. Hudnekros på låren och buken.



Figur 5. Nekrotisk livedo/retiform purpura (notera den stjärnformade kanten) beroende på hudtrombos i samband med kryoglobulinemi typ 1 och multipelt myelom (9).

5) eller en embolisk process (Figur 6) (10).

Korrekt diagnos kan bara ställas utifrån mikroskopisk undersökning av en hudbiopsi genom hela huden ner till hypodermis. Den mest infiltrerade eller nekrotiska lesionen ska alltid väljas för biopsi. Stansbiopsier ska undvikas, eftersom provbiten kan bli för ytlig och man missar den patogena processen. Om det inte förekommer infiltration eller nekros inom livedoområdet ska biopsin tas från hexagonens centrum (där centralarteriolen finns), eller enligt vissa författare från själva livedon (där de kapillära venolerna finns). I vissa fall kan det behövas flera biopsier för att komma fram till rätt diagnos. Det histologiska fyndet kan tyda på ett stort antal olika orsaker. Anamnesen och den kliniska undersökningen leder sedan till rätt diagnos. En ofullständig lista på orsaker till livedo reticularis visas i Tabell III. Läsaren hänvisas till Pubmed och andra databaser för fullständigare referenser till de enskilda sjukdomarna (11–13).

Behandling av livedo racemosa

Handläggningen av livedo racemosa är beroende av den bakomliggande sjukdomen. För att behandla grundorsaken kan det behövas kortikosteroider eller någon annan immunsuppressiv behandling, antikoagulation eller antagonister mot trombocyter eller vitamin K. Ett förslag till algoritm för handläggning av livedo racemosa visas i Figur 7.

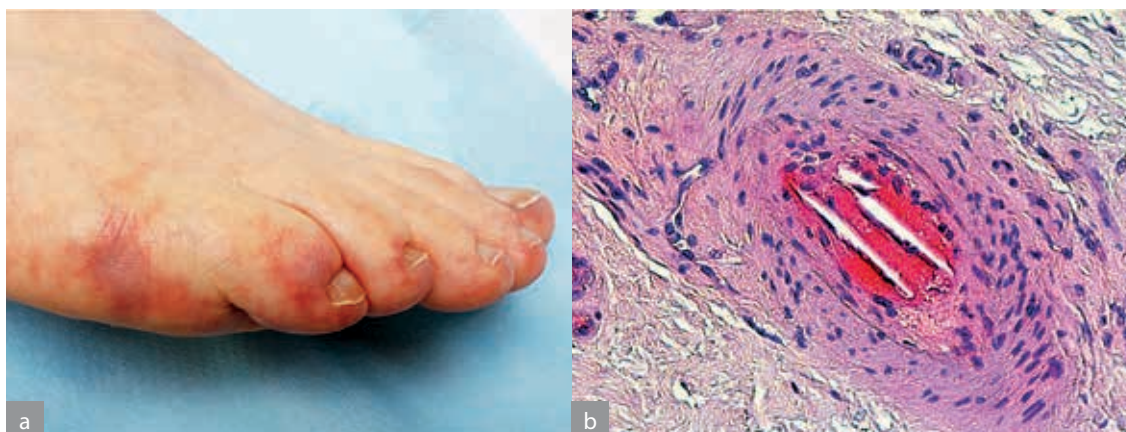
Nicolas Kluger
Hud- och allergikliniken
Hud- och allergisjukhuset
Hucs
Mejlansvägen 2
00250 Helsingfors
ext-nicolas.kluger@hus.fi

Nicolas Kluger: Inga bindningar.

Tabell II.

Tecken som tyder på patologisk livedo

Tjocka och oregelbundna linjer
Öppna cirkclar
Smärtsam livedo
Infiltrerad livedo
Nekrotisk livedo
Förekomst på bålen, på sätet eller i ansiktet
Andra hudsymtom: purpura, papler, noder, akrocyanos

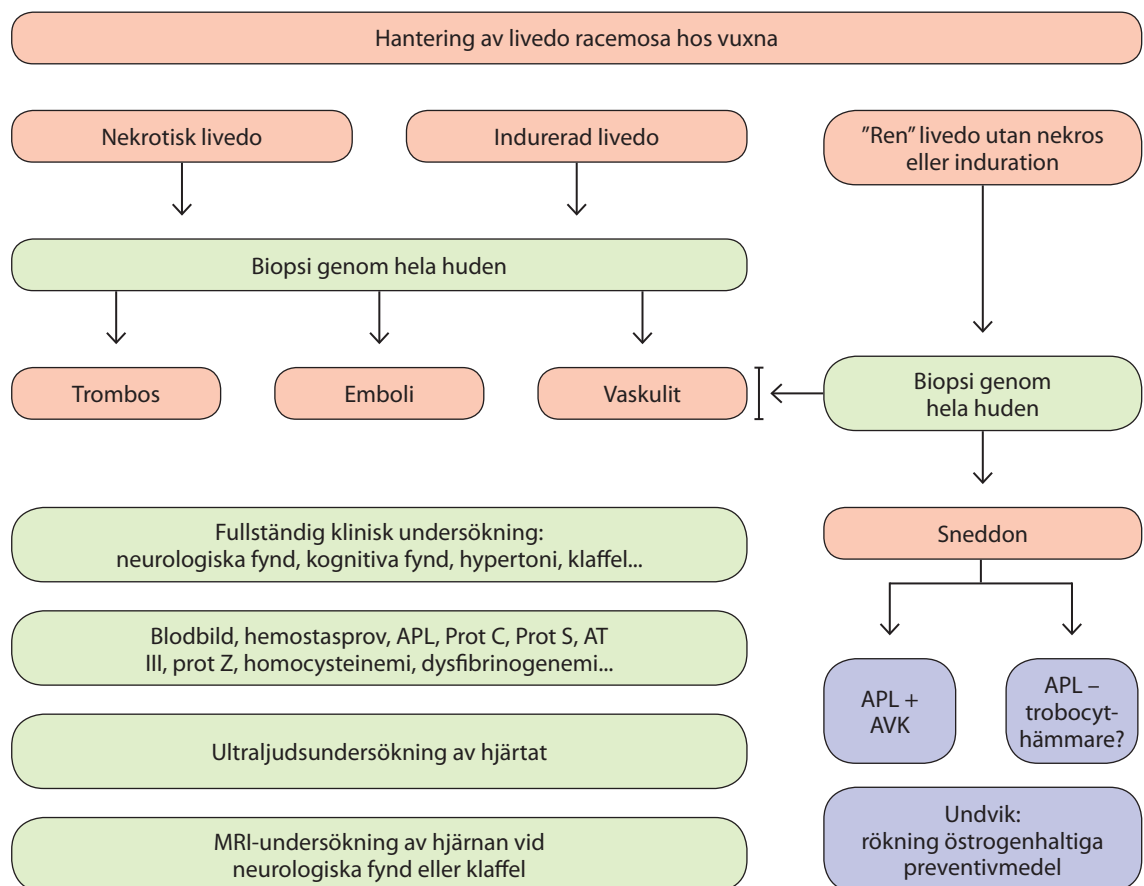


Figur 6a. Livedo racemosa och blå tå där biopsi visade spontan kolesterolemboli (10). Figur 6b. Hudbiopsi som visar kolesterolkristaller i lumen till små artärer i retikulära dermis (hematoxylin-eosinfärgning). Notera att kolesterolkristallerna har upplösts under fixeringen och ses som bikonvexa nålformade hålrum omgivna av fibrin tromb (10).

Tabell III.

Ofullständig lista över sjukdomar som kan orsaka livedo racemosa (1–2).

Vaskulit
Alla vaskuliter kan orsaka livedo racemosa (vaskuliter i samband med bindvävssjukdomar, systemisk och kutan polyarteritis nodosa, blandad kryoglobulinemi typ 2 och 3)
Trombos
Koagulopatier (protein S-, protein C- eller antritrombin III-brist, faktor V Leiden-mutation, faktor II-mutation (protrombin), antifosfolipidsyndrom, heparin- och antivitamin K-nekros, disseminerad intravaskulär koagulation)
Myeloproliferativa sjukdomar (trombocytemi, polycythemia vera)
Kryoproteiner (typ 1-kryoglobulinemi, kryofibrinogenemi, köldagglutinin, paraproteinemi)
Primär oxaliuri
Kutana kalcifieringar (kalcifylax, primär hyperparatyroidism)
Lideoid vaskulopati
Sneddons syndrom (systemisk arteriopati med livedo reticularis, trombotiska hjärninfarkter, koronarsjukdom och hypertension; förekommer främst hos kvinnor i medelåldern).
Emboliseringssjukdomar
Fibrinemboli (intrakardiell eller vaskulär trombos)
Septisk embolisering (kardiell eller vaskulär)
Kolesterolemboli
Kardiellt myxom
Gasemboli (dekompressionssjukdom)
Fettemboli (svårt trauma eller multipla frakturer)
Emboli från tumörer eller metastaser (lymfom, bröst)
Nicolaus livedoida dermatit (embolia cutis medicamentosa) och oavsiktlig intraarteriell injektion (intramuskulär, skleroterapi)
Intravenöst drogmissbruk



Figur 7. Algoritm för handläggning av livedo hos vuxna. Förkortningar: APL: cirkulerande antifosfolipid; AT III: Antitrobin III; AVK: behandling med antivitamin K Prot C: Prot S: protein S; Prot Z: protein Z; Sneddon: Sneddons syndrom, se Tabell III.

Referenser

1. Kluger N, Molinari E, Francès C. Livedo in adults. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:710–707.
2. Gibbs MB, English JC, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1009–19.
3. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:598–607.
4. Parsi K, Parts H, Rabe E, Ramelet AA. Reticulate eruptions. Part 1: Vascular networks and physiology. *Australas J Dermatol* 2011;52:159–166.
5. Kluger N, Merlet-Albrand S, Guillot B, Bessis D. A pigmented erythema of the thighs. *Rev Med Interne*. 2009;30:349–350.
6. Bachmeyer C, Bensaid P, Bégon E. Laptop computer as a modern cause of erythema ab igne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:736–737.
7. Georgesco G, Lorette G. *Cutis marmorata telangiectatica congenita*. *Presse Med* 2010;39:495–498.
8. Parsi K, et al. Reticulate eruptions. Part 2: Historical perspectives, morphology, terminology and classification. *Australas J Dermatol* 2011;52:237–244.
9. Kluger N, Sirvente J, Rigau V, Guillot B. Extensive thrombotic purpura revealing multiple myeloma associated – type I cryoglobulinemia. *Br J Haematol* 2011;154:1.
10. Kluger N, Fabre S, Durand L, Guillot B. Spontaneous cutaneous cholesterol embolism. *Presse Med* 2010 Jun;39(6):738–9.
11. Saric M, Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:472–479.
12. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, de Carvalho JF. Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev* 2011;10:353–360.
13. Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:209–219.

Summary

Skin symptoms as signals of internal disease: livedo in the adult

Livedo reticularis is a relatively common physical finding consisting of macular, inter-connected rings that form a netlike pattern. In most cases, livedo reticularis is a completely benign finding related to cold exposure. However, there exist many other potential causes for livedo reticularis, as well as for livedo racemosa, a constant pathologic livedo. Livedo may reveal a wide variety of systemic diseases, some of them being potentially life threatening or leading to disabilities. This makes the evaluation of a patient presenting with this finding extremely important. We here provide clinicians with guidance regarding the evaluation of patients presenting with livedo.

Immunpatogenesen och genetiken vid lupus

JAANA PANELIUS OCH SARI KOSKENMIES

Diagnosen och klassificeringen av kutan lupus erythematosus (CLE) baserar sig på kliniska symtom i kombination med serologiska och immunohistologiska fynd. Patogenetiska mekanismer bakom den här autoimmuna sjukdomen behöver ytterligare klargöras även om det finns bevis för påverkan från omgivningsfaktorer samt cellulära processer så som apoptos, ineffektiv rening av immunkomplex och produktion av autoantikroppar. Identifieringen av generna bakom autoimmuna sjukdomar och SLE (systemisk lupus erythematosus) har utvecklats under de senaste åren tack vare kartläggningarna av hela genomet (GWA, genome-wide association). Medan kunskapen om den genetiska bakgrunden vid SLE har ökat, finns det bara några gener som man med säkerhet kan säga att de ökar risken för hudlupus. De senaste studierna har visat att de SLE-predisponerande generna IRF5, TYK2 och CTLA4 också är associerade till CLE. Nya resultat visar att ITGAM har ett starkare samband med diskoid lupus erythematosus än med SLE i finländska patienter. Exakt hur generna fungerar vid uppkomsten av hudlupus är fortfarande oklart.

Inledning

Gemensamt för autoimmuna sjukdomar är att kroppens immunförsvar vänder sig mot sina egna antigener. Prevalensen av autoimmuna sjukdomar i befolkningen är 4–5 procent (1). Trots att de autoimmuna sjukdomarna varierar kliniskt har de gemensamma predisponerande gener. En del predisponerande gener kan vara så kallade autoimmuna loci, som ökar individens benägenhet att insjukna i autoimmuna sjukdomar i allmänhet, medan andra predisponerande gener är mycket specifika för vissa sjukdomar. Som exempel på autoimmuna loci kan man nämna HLA-locus och t.ex. genen STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4) i systemisk lupus erythematosus (SLE) och i reumatoid arthrit (2) och genen IBD5 (inflammatory bowel disease gene 5), där R620W-polymorfismen har rapporterats associera med SLE, typ 1-diabetes och reumatoid artrit (3). Ackumumeringen av SLE i vissa släkter uppvisar en polymorf genetisk bakgrund (4). Gener bakom autoimmuna sjukdomar och SLE har identifierats med hjälp av kopplingsanalyser (linkage studies) och kartläggningar (genetic mapping). De senaste åren har kartläggningarna av hela genomet (GWA, genome-wide association) lett in genforskningen i en ny era.

Gradering och dermatologiska symtom vid lupus

Lupus erythematosus (LE) är en polymorf kronisk autoimmun sjukdom med varierande klinisk bild: från lindrig diskoid lupus erythematosus (DLE) begränsad till huden till en allvarlig systemisk form (SLE) som angriper flera olika organ (Figur 1). UV-strålning aktiverar hudförändringar i lupus och aktiverar eventuellt också systemiska symtom av SLE. Ungefär 50 procent av patienter med olika former av lupus har polymorft ljusutslag (PLE) flera år innan lupusdebuten (5). Cirka 22 procent av

FÖRFATTARNA

Docent **Jaana Panelius** är specialistläkare på hudkliniken vid Hucs och ansvarar för behandlingen av patienter med bindvävssjukdomar. Hennes forskning har fokuserat på borrelios och lupus.

MD **Sari Koskenmies** är specialistläkare på hudkliniken vid Hucs och hon har främst forskat i genetiken vid lupus. Numera ingår hon också i teamet som opererar hudcancer på kliniken.



Figur 1. a) Polymorft ljusutslag på bröstkorgen. b) Plackformig, ärrbildande fläck av lupus erythematosus discoi-des (DLE) i ansiktet. c) Ringformigt utslag på överkroppen hos en patient med subakut kutan lupus erythemato-sus (SCLE) och d) Fjärilsutslag hos en patient med systemisk lupus erythematosus (SLE).

den nordiska befolkningen har PLE, men bara en liten del av dem insjuknar i lupus.

Den årliga incidensen för kutan lupus är 4,0/100 000 invånare (6). Den vanligaste formen är kronisk kutan lupus (CCLE) med kliniska symtom på DLE. Typiskt för denna form är begränsade rödskiftande, fnasiga och ärrbildande plack på hudområden som utsatts för solljus, såsom ansikte, hårbotten, öron och armar. DLE kan utvecklas till SLE hos 5–10 procent av patienterna. Den andra formen av hudlupus är subakut kutan lupus (SCLE), som är en aning mer sällsynt. Vid SCLE spelar ljuskänslighet en stor roll och man ser icke-ärrbildande ring- eller plackformiga hudförändringar på överkroppen, förhöjda Ro/SSA- och La/SSB- antikroppar och lindriga systemiska symtom. Vid akut kutan lupus (ACLE) med kliniska symtom på SLE är det typiskt med fjärilsutslag i ansiktet och omfattande makulopapulära utslag; även diskoida plackformiga fläckar kan förekomma. Vid SLE kan det uppträda ledsymtom, nefrit, neurologiska symtom, vaskulit och förändringar i blodbilden samt fosfolipidantikroppar och låga komplementnivåer av C3, och i synnerhet av C4. DNA-antikroppar är karakteristiska för SLE. Immunhistologi av hudbiopsier uppvisar positiv fluorescens hos cirka 10–15 procent av DLE-patienter, cirka 50 procent av SCLE-patienter och cirka 90

procent av SLE-patienter. Den kvinnliga dominansen i hudlupus är 3:1, och dominansen är särskilt framträdande vid SLE, där ungefär 90 procent av patienterna är kvinnor.

Epidemiologiska resultat från finländska lupuspatienter visar att hematologiska och immunologiska fynd är viktigare än hudmanifestationer, när man delar in lupuspatienter i subtyper (7). Leukopeni, lymfopeni, artrit och kombination med Sjögrens syndrom ser man huvudsakligen i samband med SLE, medan ljuskänslighet är vanligast vid SCLE. Positiva ANA-fynd är förknippade med livedo reticularis, fjärilsutslag, disseminerade SLE-utslag och med annulär och psoriasiforma SCLE-utslag. Sm-dsDNA- och cardiolipinantikroppar har störst samband med fjärilsutslag, disseminerade SLE-utslag och munsår. Fjärilsutslag kan upptäckas hos 80 procent av SLE-patienterna. SLE bryter vanligen ut hos unga, fertila patienter under trettio år, medan DLE och SCLE oftare förekommer hos medelålders patienter i åldern 40–50 år.

Att undvika sol är en väsentlig förebyggande åtgärd vid lupus. Rökning ökar risken för DLE och patienterna bör motiveras att sluta röka. Vid alla former av lupus är hydroxyklorokin förstahandsvalet i behandlingen, ofta i det akuta stadiet kombinerat med peroral kortisonkur. Andra möjliga behandlingsformer är de immunsuppressiva substanserna metotrexat,

Tabell I.

Kriterier för SLE enligt a) American College of Rheumatology (ARC) 1997 och b) Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012.

a) ARC-kriterier

1. Fjärilsutslag
 2. Diskoid lupus
 3. Ljusutslag
 4. Munsår
 5. Ledinflammation
 6. Lungsäcks- eller hjärtsäcksinflammation
 7. Nefrit
 8. Neurologiska symtom (konvulsion eller psykos)
 9. Förändringar i blodbild (hemolytisk anemi, nedsatt antal leukocyter eller trombocyter)
 10. Immunologiska fynd (DNA- eller Sm-antikroppar, felaktigt positivt kardiopipin)
 11. Kärnantikroppar
- ≥ 4 villkor ska uppfyllas

b) SLICC-kriterier

Kliniska fynd och förändringar i blodbild

1. ACLE
2. CCLE
3. Munsår
4. Icke-ärrbildande alopecia
5. Ledinflammation
6. Lungsäcks- eller hjärtsäcksinflammation
7. Nefrit
8. Neurologiska symtom (konvulsion eller psykos m.fl.)
9. Hemolytisk anemi
10. Leukopeni eller lymfopeni
11. Trombocytopeni

Immunologiska fynd

1. Kärnantikroppar
 2. DNA-antikroppar
 3. Sm-antikroppar
 4. Fosfolipidantikroppar
 5. Nedsatt C3, C4 eller CH50
 6. Positivt resultat på Coombs direkta prov utan hemolytisk anemi
- ≥ 4 villkor ska uppfyllas, minst ett kliniskt och ett immunologiskt
Histologiskt verifierad lupus nefrit + positiva kärn- eller DNA-antikroppar

azatioprin och mykofenolat mofetil eller acitretin och även talidomid. I nödfall kan man också använda rituximab eller belimumab mot SLE. Lokalbehandling med kortisonsalvor eller takrolimus kan också sättas in för att effektivisera resultaten.

Diagnosen och klassificeringen av LE med hudsymtom baserar sig på kliniska symtom i kombination med serologiska fynd. Diagnos ställs utifrån minst 4/11 kriterier definierade av American College of Rheumatology (8). Nya kriterier lades fram 2012 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) (9), Tabell I.

Immunpatogenes vid lupus

Patogenesen vid SLE är komplex och komplicerad. Både det medfödda och det förvärvade immunförsvaret aktiveras. Det förekommer hyperaktivitet hos T- och B-cellerna, aktivering av interferon (INF)- α och okontrollerad uppkomst av autoantikroppar. Resultatet är en ansamling av immunkomplex i vävnader, inflammation och vävnadsskada (10). Ökad apoptos och minskad rening av immunkomplex förefaller vara betydelsefulla faktorer för uppkomsten av sjukdomen (2). Interferon regulatory factor 5 (IRF5) reglerar uttrycket av proinflammation

toriska cytokiner och typ 1-IFN, och det har antagits att det spelar en roll i patogenesen av SLE. Man har kunnat visa att monocyter hos SLE-patienter har förhöjd nivå av IRF5 (11). Dessutom producerar plasmacytoid dendritic-cellerna stora mängder typ 1-IFN (12). Den defekta B-celltoleransen leder till klonal expansion av B-celler och differentiering av autoreaktiva B-cellerna till patogena minnesceller och plasmaceller (13). Expansion av cirkulerande T-hjälparceller (TFH) har rapporterats med patienter med aktiv SLE (14). Hos individer med genetisk disponering för SLE kan exempelvis virusinfektioner, östrogen, vissa läkemedel och UV-ljus vara utlösande faktorer (15).

Förändringar i komplementsystemet spelar också en stor roll för patogenesen vid lupus. Fullständig avsaknad av komponenter i den klassiska komplementkaskaden (C1q, C1r, C1s, C4 eller C2) är en stark riskfaktor för SLE. Av de två isoformerna av C4 är särskilt brist på C4A ("null allele") förknippad med SLE. Individer med fullständig avsaknad av C1q har den högsta prevalensen för SLE och de drabbas också lätt av njurdysfunktion (16–17). Den klassiska komplementkaskaden har också betydelse för reningen av immunkomplex i vävnaderna. Därför har man antagit att brist på komplement kan leda till SLE på grund av minskad rening av komplexet antigen-antikropp och andra ansamlingar (även kromatin) och deras ackumulering i vävnaderna. Processen antas fungera som en "trigger" för inflammation, uppkomst av autoantigener och utveckling av autoimmunitet (18). Ökat antal apoptotiska celler leder till immuntolerans och patogena autoantikroppar.

Resultat av genundersökningar

Studier av predisponerande gener för SLE visar att sjukdomen har en mycket komplex ärftlig bakgrund (19–23). Komplicerade effekter av gen-gen eller gen-miljö kan också medverka till att man insjuknar i hud- eller systemlupus.

Tvillingstudier visar att konkordansen för SLE är 24–56 procent hos monozygotiska och 2–4 hos dizygotiska tvillingar. Det faktum att konkordansen hos monozygotiska tvillingar är under hundra procent stöder tanken att det för att insjukna i SLE också krävs något annat än bara genetisk predisposition (någon yttre utlösande faktor). Å andra sidan visar den stora skillnaden i konkordansen mellan mono- och dizygotiska tvillingar att det krävs flera olika gener för att SLE ska utvecklas (4, 24). Dessa gener fungerar sannolikt på ett bestämt hierarkiskt sätt och samverkar samtidigt med varan-

dra. Hur och på vilket sätt de "kommunicerar" med varandra definierar sjukdomens fenotyp i individen. Också genernas penetrans inverkar på fenotypen. Med genens penetrans avses den frekvens med vilken en gen ger upphov till en fenotyp. Om ett symptom orsakat av en gen manifesteras på samma sätt hos alla representanter av samma genotyp, talar man om fullständig penetrans. Om penetransen är ofullständig, som vid lupus, är det möjligt att personen har gener som predisponerar för lupus, men att han eller hon aldrig får sjukdomen på grund av den ned-satta penetransen hos generna eller på grund av återstående yttre, aktiverande faktorer.

Det finns bara några gener som man med säkerhet kan säga ökar risken för hudlupus, även om GWA-forskningen har ökat kunskapen om den genetiska bakgrunden till SLE. I dag känner man till över 30 gener, som har samband med sjukdomen (25). Flera andra genloci har upptäckts, liksom även integrin alpha M (ITGAM), IRF5 och STAT4 m.fl. (25). Vi vet att vissa gener som predisponerar för SLE också ökar risken för hudlupus inom det finländska patientmaterialet. En studie av 177 DLE-, 42 SCLE- och 91 SLE-patienter samt 356 friska kontroller visar att ITGAM-genen har starkare samband med DLE än med SLE. Sambandet finns också hos Ro/SSA-positiva patienter och patienter med Sjögrens syndrom (26). Också IRF5- och tyrosine kinase 2 (TYK2)-generna, som hör till IFN typ 1-regleringssystemet, ökar risken för hudlupus (27). Man har också sett en statistiskt signifikant interaktion mellan de här två generna och SLE (28). Färskast studier visar att genen MAMDC1 (MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 2) som är lokaliserad till 14q-locus och predisponerar för SLE produceras i olika vävnader och att produktionen ökar av proinflammatoriska cytokiner (29). Järvinen et al. (30) har nyligen visat att B-cellsreceptorernas bana och IFN-signaleringsystemet spelar en roll för patogenesen vid SLE.

Slutord

Resultaten från en rad studier har ökat vår kunskap om den genetiska bakgrunden till lupus. De visar också att olika former av lupus åtminstone delvis har en gemensam genetisk bas. Hur generna fungerar vid uppkomsten av hudlupus är än så länge oklart. För framtiden vore det viktigt att förstå hur de immunologiska responserna hänger ihop med genetiska faktorer. Det kommer ständigt till nya forskningsmetoder. Förhoppningsvis hjälper de oss

att förstå uppkomstmekanismerna bakom lupus och därigenom att förbättra diagnostiken och behandlingen av sjukdomen.

Jaana Panelius

Hud- och allergisjukhuset

Hucs

Kliniken för hud-, allergi- och könssjukdomar

Mejlansvägen 2

00250 Helsingfors

jaana.panelius@hus.fi

Jaana Panelius: Inga bindningar.

Sari Koskenmies: Inga bindningar.

Referenser

1. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311–318.
2. Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology* 2008;47:1603–11.
3. Kryogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VE et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 2004;75:504–507.
4. Grennan DM, Parfitt A, Manolios N, Huang Q, Hyland V, Duncley H et al. Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Dis Markers* 1997;13:93–98.
5. Nyberg F, Hasan T, Puska P, Stephansson E, Häkkinen M, Ranki A et al. Occurrence of polymorphous light eruption in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997;136:217–221.
6. Grönhagen CM, Foröd CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011;164:1335–41.
7. Koskenmies S, Järvinen TM, Onkamo P, Panelius J, Tuovinen U, Hasan T et al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* 2008;17:337–347.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
9. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–88.
10. Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds.) *Dubois' lupus erythematosus*. Lea and Febinger, Philadelphia: 1993;67–70.
11. Stone RC, Feng D, Deng J, Sukhwinder S, Yang L, Fitzgerald-Bocarsly P et al. Interferon regulatory factor 5 activation in monocytes of systemic lupus erythematosus patients is triggered by circulating autoantigens independent of type I interferons. *Arthritis Rheum* 2012;64:788–798.
12. Rönnholm L, Alm GV. The natural interferon- α producing cells in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2002;63:1181–93.
13. Cappione A 3rd, Anolik JH, Pugh-Bernard A, Barnard J, Dutcher P, Silverman G et al. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2005;115:3205–16.
14. Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, Malik S, Fulcher DA, Tangye SG et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:234–244.
15. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non MHC susceptibility genes. *Nature Immunology* 2001;9:802–809.
16. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56–59.
17. Navratil JS, Korb LC, Ahearn JM. Systemic lupus erythematosus and complement deficiency: clues to a novel role for the classical complement pathway in the maintenance of immune tolerance. *Immunopharmacol* 1999;42:47–52.
18. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 2004;22:431–456.
19. Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB, Ortmann WA, Selby SA, Malmgren ML et al. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14875–79.
20. Shai R, Quismorio FP Jr, Li L, Kwon OJ, Morrison J, Wallace DJ et al. Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families. *Hum Mol Genet* 1999;8:639–44.
21. Lindqvist AK, Steinsson K, Johanneson B, Kristjánssdóttir H, Arnasson A, Gröndal G et al. A susceptibility locus for human systemic lupus erythematosus (hSLE1) on chromosome 2q. *J Autoimmun* 2000;14:169–178.
22. Kelly JA, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun* 2002;3(Suppl 1):71–85.
23. Tiffin N, Adeyemo A, Okpechi I. A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:2.
24. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:311–318.
25. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:373–379.
26. Järvinen TM, Hellquist A, Koskenmies S, Einarsdóttir E, Panelius J, Hasan T et al. Polymorphisms of the ITGAM gene confer higher risk for discoid than systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2010;5:e14212.
27. Järvinen T, Hellquist A, Koskenmies S, Einarsdóttir E, Koskinen L, Jeskanen L et al. Tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 are associated with discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2010;19:123–131.
28. Hellquist A, Järvinen TM, Koskenmies S, Zucchelli M, Berglund L, Panelius J et al. Evidence for genetic interaction between the TYK2 and IRF5 genes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1631–38.
29. Hellquist A, Zucchelli M, Lindgren CM, Saarialho-Kere U, Järvinen TM, Koskenmies S et al. Identification of MAMDC1 as a candidate susceptibility gene for systemic lupus erythematosus (SLE). Published online. *PLoS One* 2009;4:e8037.
30. Järvinen TM, Hellquist A, Zucchelli M, Koskenmies S, Panelius J, Hasan T et al. Replication of GWAS-identified systemic lupus erythematosus susceptibility genes affirms B-cell receptor pathway signalling and strengthens the role of IRF5 in disease susceptibility in a Northern European population. *Rheumatology* 2012;51:87–92.

Summary

The immunopathogenetics and genetics of lupus

The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus (CLE) is obscure, although environmental triggers are suggested and cellular processes such as inefficient clearing of apoptotic DNA fragments and generation of autoantibodies. Genes causing susceptibility to autoimmunity and SLE (systemic LE) have been identified by genome-wide association (GWA) studies. The genetic background of SLE has been studied, but studies on CLE genetics are missing. The verified SLE risk genes IRF5 and TYK2 associate with CLE. CTLA4, a SLE-susceptibility gene, increases risk for discoid lupus erythematosus (DLE). ITGAM is more strongly associated with DLE than with SLE in Finnish patients.

Nytt om melanom?

OLLI SAKSELA OCH SARI PITKÄNEN

De senaste åren har nya melanomläkemedel tagits i bruk, vilket har gjort att det nu för första gången går att påverka den återstående livslängden för melanompatienter på ett reproducerbart sätt. Trots det kan man bara i undantagsfall bota en sjukdom som har spritt sig till olika organ i kroppen. Den överlägset viktigaste prognosförbättrande behandlingen för melanom är fortfarande att upptäcka och avlägsna tumören i ett tidigt stadium, innan det har bildats metastaser. Den största förändringen vid behandling av melanom har varit att införa undersökning av portvaktscörtlarna, som först och främst har gjort prognosen mer tillförlitlig. För närvarande inverkar denna undersökning främst på behovet av uppföljning efter primärbehandlingen, men när läkemedelsbehandlingen i framtiden utvecklas kommer en noggrannare klassificering att påverka valet av behandling hos högriskpatienter. I denna artikel beskriver vi primärdiagnostik, vårdplan och behov av uppföljning vid melanom. De tillämpas på mer än 80 procent av patienterna.

Inledning

Incidensen för melanom fortsätter att öka och samma ökning ses ännu tydligare för andra former av hudcancer. Ökningen är likartad i alla samhällen med ljushyad befolkning. Den överlägset viktigaste orsaken anses vara exponering för solens ultraviolette strålning. Finland representerar en god europeisk nivå, men förloerar klart mot USA och Australien. I Australien visar hudcancer epidemin inga tecken på att avta, trots en kampanj som har pågått länge och som inriktar sig på att minska exponeringen för UV-strålning speciellt hos barn (1). Melanomincidensen i Australien är cirka tio gånger så stor som i Finland. Det har framkastats att den ökade incidensen skulle bero på känsligare diagnostik än tidigare, men det är inte troligt att

de histopatologiska kriterierna har förändrats åtminstone under de senaste tjugo åren. Tjockleken på avlägsnade pigmentcellsförändringar som diagnostiserats som melanom (Breslows djup) har visserligen minskat; man avlägsnar, undersöker och diagnostiserar alltså tumörerna i ett tidigare stadium än förr. En större procent av de som insjuknat i melanom tillfrisknar, vilket eventuellt beror just på större medvetenhet och tidigare diagnos. Den senaste utvecklingen inom behandlingsmetoderna ger inget utslag i statistiken.

Diagnostik

Bortsett från en ökning av den relativa andelen melanom som diagnostiseras i ett tidigare stadium än förr har det inte skett nämnvärda förändringar i melanomens kliniska bild eller sjukdomsförlopp under de senaste decennierna. Den vanligaste typen av melanom är ett pigmentnevus som sprider sig ytligt och växer relativt långsamt. För att känna igen förändringen kan man tillämpa den traditionella ABCDE-regeln (Figur 1). Många benigna pigmentcellsnevi uppfyller visserligen dessa kriterier för "suspekta" födelsemärken, men största delen av de förvärvade pigmentcellsförändringarna, som för det mesta uppkommer under barndomen och ungdomen, kan med hjälp av de typiska dragen i ABCDE särskiljas från melanom och klassificeras som godartade. Det är onödigt att avlägsna vanliga, symtomfria och oförändrade födelsemärken och det påverkar inte

FÖRFATTARNA

Docent **Olli Saksela** och MD **Sari Pitkänen** är specialitälkare i dermatologi och verksamma vid Hucs, kliniken för hudsjukdomar på Hud- och allergisjukhuset. Klinikens behandlingscentrum behandlar icke-melanom hudcancer med förstadier inom HNS, dels de låga melanom där portvaktscörtlär inte behöver kartläggas. Uppföljningen av hudtumörer hos patienter med många födelsemärken, patienter som hör till melanomsläkter och patienter med immunosuppression sker på kliniken för hudsjukdomar.

melanomrisken. Största delen av melanomen utvecklas i symtomfri hud och inte i gamla födelsemärken. Särskilt när man bedömer nevi som påminner om ytligt spridande melanom är det till nytta att noggrant granska pigmentsstrukturen med ett dermatoskop som avlägsnar

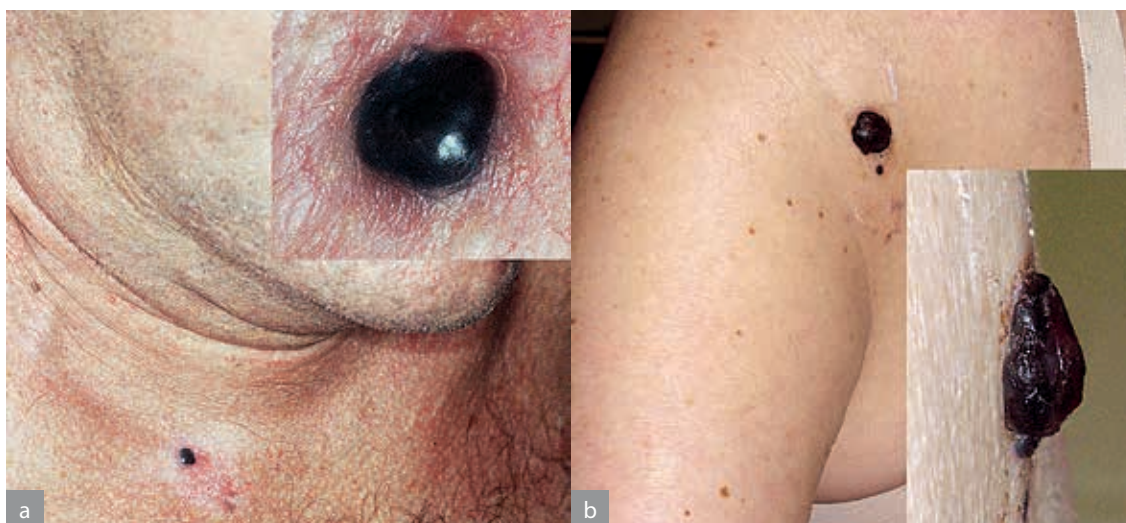
reflexerna från hudytan.

Ett nodulärt melanom är helt annorlunda. Det kan inte bedömas med ABCDE-regeln och det kan också växa farligt snabbt. Tumören är oftast enfärgat brun och det bildas lätt sår på den (Figur 2). Melanomets tjocklek är



Figur 1a. Ett typiskt lätt igenkännbart ytspridande melanom (Breslow 0,8 mm), ABCDE-regeln: A = asymmetri med avseende på form och pigmentering, B = border, tumörens gräns är slingrig och otydlig, C = color, färgskiftningen inom födelsemärket är betydande, D = diameter, tumören är stor, mer än sju millimeter, E = evolution, tumören växer och förändras.

Figur 1b. Ett ytspridande melanom växer i typiska fall märkbart under loppet av månader, inte veckor. En annan sjukdom hos patienten gjorde att melanomet inte avlägsnades. Intervallet mellan de små figurerna är sex månader. Pigmenteringen har förändrats mellan de två bilderna, kanten har breddats och det har uppkommit nodulär tillväxt (Breslows tjocklek var 0,9 mm vid ingreppet).



Figur 2a, 2b. Ett nodulärt melanom är ofta en jämnt pigmenterad knöl som reser sig ur huden med en yta som lätt går sönder. Breslows tjocklek som utvisar tumörtjockleken blir snabbt upp till flera millimeter också i tumörer med liten diameter, varvid metastasering sker lättare. (2a: Breslow 4 mm, 2b: Breslow 7 mm).



Figur 3. Tre melanom i nagelvallen och under nageln som alla länge har behandlats som paronychia; det mellersta fingermelanomet behandlades också med kilresektion. En obetydlig pigmentkant kan hjälpa på rätt spår, men total avsaknad av pigmentering leder lätt tankarna i andra banor än melanom.



Figur 4a, 4b. Akrala melanom på hälen (a: Breslow 2,6 mm) och handflatan (b: Breslow 1,75 mm). I tjock keratiniserande hud kan ett melanom ha mycket varierande utseende, men synlig pigmentering är alltid en varningssignal. En provbit bör tas från det tjockaste stället på dessa förändringar för att säkerställa diagnos och tumörklassificering.

en viktig prognostisk faktor och det nodulära melanomet har genast från början egenheten att växa vertikalt. Förändringen kan vara lika djup som bred. Ett melanom med en diameter på några millimeter och som syns på huden kan alltså redan ha invaderat de djupaste skikten av dermis och metastaserat.

Akrala melanom, som förekommer i perifera kroppsdelar som nagelvallen eller under naglarna, är ibland svåra att känna igen eftersom de kan påminna om godartade tillstånd, bland annat hematom eller paronychia, som är vanliga problem på fingrar och tår (Figur 3–4). Ett akralt melanom i hårbotten är också ofta avvikande till sin uppbyggnad och kan se ut som en utspridd fluffig seborroisk

keratos (Figur 5).

Den fjärde av de kliniska typerna är ett melanom som uppkommer hos äldre människor ur förstadiet lentigo maligna (Figur 6a). Ett område som invaderar dermis kan ibland snabbt och överraskande uppstå i en lentigo maligna som kan ha funnits och spritt sig inom epidermis i upp till ett decennium (Figur 6b).

En del av melanomen är helt pigmentfria, amelanotiska. I synnerhet de nodulära melanomen saknar synligt pigment i 10–20 procent av fallen (Figur 7). Det är en stor utmaning att diagnostisera och avlägsna dessa tumörer i ett tillräckligt tidigt stadium. Särskilt de akrala amelanotiska melanomen växer obemärkt och utan att väcka misstankar tills de är far-



Figur 5. Ett melanom på hjässan som växer på ett ställe som syns dåligt under håret kan uppnå betydande storlek. Till utseendet kan det förväxlas med seborroisk keratos, som ofta förekommer speciellt vid hårfästet. Det är viktigt att komma ihåg att ta en biopsi, om förändringen är svår att identifiera med säkerhet (Breslow 1,7 mm).



Figur 6a, 6b. Lentigo maligna är en osymmetrisk, långsamt växande pigmentförändring i ansiktet på äldre personer. Det är ett lokalt förstadium till melanom inom epidermis, men inom några månader kan en nodulär malign del växa till sig som här (6b), där melanomet hade spritt sig innan patienten hann få förändringen bortopererad (Breslow 8 mm).



Figur 7a, 7b, 7c. Helt pigmentfria melanom är inte ovanliga, och det är sällan de identifieras i rätt tid. De amelanotiska melanomen är klart vanligast bland de nodulära tumörerna, men också fem till tio procent av andra kliniska typer är helt eller delvis pigmentfria (Breslow a: 1,3 mm, b: 2,4 mm, c: 1,9 mm).



Figur 8. Dessa två melanom på fotsulan har tjocklek 1,7 och 0,7 mm enligt Breslow, de är pigmentfria och på det ena syns litet färgning som beror på små blodutgjutelser. Det övre har metastaserat till portvaktscörteln i ljumsken. Det är inte lätt att identifiera förändringarna eller ens misstänka att de kan vara melanom, och "om du inte vet, ta biopsi" är den enda fungerande diagnostikregeln.

ligt tjocka (Figur 8). Den enda fungerande diagnostiska regeln för melanom är att en ny förändring som växer i huden måste avlägsnas för histopatologisk undersökning om den inte med säkerhet kan identifieras av läkaren. Hur regeln tillämpas beror naturligtvis i hög grad på diagnostikern. Huden är i alla fall ett område som är lätt att undersöka och ta biopsier från, eftersom alla förändringar ligger synliga utan behov av diagnostiska bildundersökningar. Det klart svåraste vid melanombehandlingen är att både till läkare och till patienter få fram information om att melanomet redan är farligt i ett mycket tidigt skede. Klåda, rodnad och blödning är oftast tecken på en tumör som redan är långt framskriden.

Behandling och prognos

Melanom och dess förstadier behandlas kirurgiskt. Ett melanom eller en misstänkt förändring excideras med ett par millimeters marginal genom huden ner till fettskiktet och skickas alltid för patologisk undersökning. På extremiteter bör primärexcision göras i längdriktning eftersom ytterligare ingrepp då blir lättare. Omedelbar och fullständig excision är förstahandsalternativet, och målet är att ingreppet ska göras på patientens första vårdställe, till exempel hälsovårdscentralen. Om melanomet finns på ett besvärligt ställe, kan man först försäkra sig om förändringens art med delexcision. Det har inte påvisats att biopsi försämrar patientens prognos. Ett problem kan vara att biopsiområdet inte är det optimala ur klassificeringssynpunkt. Då görs det slutliga behandlingsingreppet till att börja med på alltför lösa grunder. Det är först den histopatologiska undersökningen av hela preparatet som anger hur omfattande behandlingen måste vara och vilka andra undersökningar som eventuellt måste göras. Grunden för klassificeringen är melanomets tjocklek mätt längs tumörens tvärsnitt (Breslows tjocklek). Melanom som är tunnare än en millimeter metastaserar sällan, medan mer än hälften av melanom över fyra millimeter redan har metastaserat.

När diagnosen är säkerställd skickas melanompatienten till en enhet inom den specialiserade sjukvården med inriktning på melanombehandling. Portvaktsskörteln tillstånd är en viktig prognostisk faktor, och valet av behandlande enhet påverkas av det eventuella behovet av att undersöka lymfknutorna. Portvaktsskörteln (sentinel node) är den lymfknuta eller de lymfkärl som leder från melanomområdet i första hand leder. Portvaktsskörteln avbildas med ett spårämne (radioaktivt teknitium

bundet till makrokolloid) som injiceras exakt på tumörstället. Några timmar senare avbildas radioaktiviteten i lymfknutan med en gammakamera. Lymfknutan kan på så sätt lokaliseras på ett ungefär. Sedan söks den fram med en handdetektor som mäter radioaktivitet och excideras. Melanom som är en millimeter eller ännu tjockare bör utredas med undersökning av portvaktsskörteln. Ett ytterligare kriterium är antalet mitoser i dermis och histologiskt säkerställd ulceration i tumören. Då kan det hända att man gör en undersökning av portvaktsskörteln också på melanom som är tunnare än en millimeter. Hela den avlägsnade lymfknutan snittas noggrant och undersöks med immunhistokemiska metoder för att upptäcka eventuella mikroskopiska metastaser. Övriga faktorer som påverkar prognosen för ett melanom som är lokalt eller som har spritt sig till närbelägna lymfknutor är satellitlesioner som har upptäckts kliniskt (Figur 9) eller histologiskt inom en radie på några centimeter från tumören, in transit-metastaser som upptäcks längre bort eller lymfknutsmetastaser som kan palperas.

Behandlingen av och prognosen för melanom grundar sig på den internationella melanomklassificeringen (2). Tunna melanom under en millimeter excideras med en centimeters marginal till fascianivån eller till ett djup i underhudsfettet som motsvarar marginalen. För melanom som är mellan en och två millimeter tjocka är marginalen två centimeter och för melanom över två millimeter två till tre centimeter. Om man har avlägsnat portvaktsskörteln och hittar tumörceller i den, överväger man att elektivt avlägsna hela området med lymfknutor. Bara i sällsynta fall hittar man då ytterligare tumörceller i lymfknutorna. Det har därför föreslagits att excidering av lymfknutorna ska ersättas med noggrann uppföljning med ultraljud. För att klargöra detta pågår för närvarande en internationell multicenterstudie (MSLT II, ref. 3), där också Hucs deltar (dr Tiina Jahkola, Jorvs sjukhus, Esbo). Att avlägsna portvaktsskörteln är i och för sig av rätt liten betydelse och att excidera de lokala lymfknutorna utan att först kartlägga portvaktsskörteln påverkar inte patientens prognos, och man har helt frångått detta ingrepp. Inga nya behandlingar ges om ingenting tyder på att tumören har spritt sig. För tumörer med hög spridningsrisk sätter man ofta in interferonbehandling, men utöver det används inga så kallade adjuvanta behandlingar.

Behandlingen av lentigo maligna och melanom in situ (tumörer som stannar kvar där de har uppkommit inom epidermis) ska vara lika noggrann och lika säkert avlägsna alla



▲ Figur 9. När sjukdomen framskrider utvecklas satellittumörer intill melanomet. De är nya melanom som har sitt ursprung i melanomceller som har vandrat längs hudstrukturerna (Breslow 1,3 mm).

► Figur 10. Utan uppföljning med fotografier är det svårt att upptäcka nya eller växande förändringar i huden på en patient med många födelsemärken. Med denna metod och med inspektion en gång om året kan man nästan alltid i tid upptäcka ett melanom under utveckling.



celler i förändringen som vid invasiva tumörer. Gränserna för lentigo maligna kan vara svåra att urskilja eftersom pigmenteringen är svag. Då har man stor nytta av en lampa med ljus som ligger mellan UVA och kortvågigt blått. Melanin absorberar effektivt korta våglängder, och också små pigmentmängder i huden kan urskiljas betydligt bättre än med hela det synliga ljusspektret. På så sätt är det lättare att definiera gränserna för lentigo. Både kryobehandling och imikimod har använts för att behandla lentigo maligna, men med dåligt resultat.

Den kliniska klassificeringen (ytspridande, nodulärt, akralt, lentigo maligna-baserat) har ingen prognostisk betydelse. Tumörer med Breslows- tjocklek under en millimeter kan i över 90 procent av fallen botas med enbart kirurgisk excision av primärtumören. Den överlägset mest effektiva melanombehandlingen är alltså att hitta och avlägsna melanomet i ett så tidigt stadium som möjligt. Också tjockare melanom, där man enligt rekommendationerna har undersökt portvaktstörteln, kan botas i mer än 90 procent av fallen om det inte finns maligna celler i lymfknutan. En del av spridda portvaktstörtelnegativa melanom metastaserar direkt längs blodbanan. Det kan också hända att man har avlägsnat och undersökt fel lymfknuta och fått ett falskt negativt resultat. Ungefär 60 procent av portvaktstörteln positiva patienter tillfrisknar. Allt som allt är drygt 80 procent av melanompatienterna vid liv efter fem år. Prognosen för melanom som har spritt

sig förbi de lokala lymfknutorna är dålig. Först på senare år har det kommit resultat som ger hopp om behandlingar som verkligen kan påverka livslängden hos dessa patienter. Läkemedel som specifikt blockerar melanomets tillväxt eller behandlingar som modifierar immunförsvaret har till dags dato statistiskt sett ökat livslängden med sex månader. Behandlingsmetoder och behandlingskombinationer utvecklas dock snabbt så det finns hopp om förbättringar i framtiden.

Uppföljning

Uppföljningen av patienter med melanom går ut på att uppskatta risken för recidiv med hjälp av kända prognostiska faktorer. Rekommendationerna varierar betydligt från land till land, delvis beroende på de till buds stående resurserna. Det är allmänt accepterat att följa upp melanom med god prognos (tunna melanom under en millimeter eller portvaktstörtelnegativa melanom under två millimeter) enligt ett glesare schema, först med sex månaders intervall i två år och sedan årligen fram till dess fem år gått. Uppföljningen kan delas upp mellan den specialiserade sjukvården och patientens egen läkare, till exempel på företagshälsovården eller hälsovårdscentralen. Melanom med högre risk följs upp var tredje månad de två första åren och sedan halvårsvis fram till dess fem år gått. Det kan dock ta upp till tio år för metastaser som har etablerats



Figur 11. Ett melanom som utvecklas i ett godartat födelsemärke uppträder i början som en förändring i färg eller form i födelsemärket. Det växer gradvis och täcker till sist det ursprungliga födelsemärket helt och hållet (Breslow 0,8 mm).

innan tumören avlägsnades att växa fram.

Bilddiagnostiska metoder eller rutinmässiga blodprov har inte visat sig vara till någon nytta vid uppföljningen av symptomfria patienter. Man måste naturligtvis utreda etiologin om nya symptom uppkommer under uppföljningen. Inspektion och palpation av operationsområdet är de viktigaste undersökningarna vid uppföljning. Också närliggande områden ska palperas omsorgsfullt med tanke på satellitmetastaser och in transit-metastaser. Dessutom ska alla områden med lymfknotor och hela huden från hjässan till tårna undersökas. Statistiskt sett är den största risken för en patient med lågriskmelanom att han eller hon får en ny, av det första melanomet oberoende tumör. Risken är cirka fem procent. I ett selektivt material med melanompatienter är risken för ett nytt melanom hela 20–30 procent redan vid femårsuppföljning. Dessa patienter bör helst följas upp på specialiserade polikliniker (Figur 10). Tydliga riskfaktorer vid sidan av ett tidigare melanom är melanom hos nära släktingar och ovanligt riklig förekomst av födelsemärken hos patienten eller i släkten. Enbart rikligt med födelsemärken hos patienten utan andra riskfaktorer ökar me-

lanomrisken rätt obetydligt, om födelsemärkena inte ser atypiska ut eller vid histologisk undersökning konstateras vara dysplastiska.

Alla melanompatienter ska läras att själva hålla ett öga på sin hud med tanke på nya förändringar resten av livet. Uppkomsten av nya pigmentcellsnevi minskar efter 30 års ålder, och ett nytt melanocytnevus större än 6–7 millimeter som uppkommer efter 50 års ålder är alltid misstänkt. En annan viktig sak är att hålla ett öga på är förändringar i ett gammalt födelsemärke. Ett eventuellt melanom med ursprung i födelsemärkets pigmentceller yppar sig först som en liten färgförändring, utbuktning eller upphöjning i det ursprungliga födelsemärket, tills det småningom tar hela den godartade förändringen i besittning (Figur 11).

Behandling och uppföljning av patienter med spritt melanom bestäms individuellt från fall till fall inom den specialiserade sjukvården. En bra informationskälla är rekommendationen för God medicinsk praxis vid melanom som uppdaterades 2012 (4).

Olli Saksela
Sari Pitkänen
 Hud- och allergisjukhuset
 Hucs
 PB 160
 00029 HNS
 olli.saksela@hus.fi
 sari.pitkainen@hus.fi

Olli Saksela: Inga bindningar.
Sari Pitkänen: Inga bindningar.

Referenser

1. Australian cancer network melanoma guidelines revision working party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian cancer network, Sydney and New Zealand guidelines group, Wellington 2008.
2. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 325–344.
3. MSLT II tutkimus: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=472034&version=Patient>
4. Rekommendationen God medicinsk praxis för melanom 2012: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50038.pdf>

Summary

Melanoma: Anything new?

The prognosis of generalized melanoma is poor, despite new developments in medication. Early detection and surgical removal of the primary tumour is the most effective treatment, and melanoma awareness both among the general population and physicians is essential. The clinical picture can be misleading, and late diagnosis often means that more tumours have metastasized. Identification and careful analysis of the sentinel lymph nodes is included in the treatment, based on the primary tumour's histopathological criteria. The most important prognostic factor is lymph node status. Follow-up is planned based on the risk factors identified.

Molekylära mekanismer vid skivepitelcancer i huden

ATTE KIVISAARI OCH VELI-MATTI KÄHÄRI

Den ökande incidensen för och morbiditeten i icke-melanom hudcancer (nonmelanoma skin cancer, NMSC) har skapat ett behov av att ta fram biomarkörer för dessa sjukdomar. Solens ultraviolettera (UV) strålning, immunsuppression och kroniska hudsår är viktiga riskfaktorer för skivepitelcancer i huden (squamous cell carcinoma, SCC). Den livslånga exponeringen för solstrålning gör att kutan SCC vanligen drabbar äldre, men också yngre personer löper risk för hudcancer på grund av ökande solexponering under fritiden. Trots att kutan SCC vanligen är relativt lätt att diagnostisera och behandla med kirurgisk excision står sjukdomen för största delen av dödligheten i NMSC. Kliniker känner till att en undergrupp av kutan SCC beter sig aggressivt, det vill säga att tumören växer snabbt och kan metastasera, men de bakomliggande orsakerna till att kutan SCC utvecklas i aggressiv riktning är för närvarande ofullständigt kända.

Inledning

Incidensen för skivepitelcancer i huden ökar i hela världen (1, 2). Kutan SCC står för största delen av dödfallen i NMSC eftersom invasiv SCC potentiellt kan recidivera och metastasera (3). För närvarande är kutan SCC en sjukdom som främst drabbar äldre, men incidensen ökar också hos yngre personer på grund av ökad exponering för solens UV-strålning under fritiden (4). Den ökade incidensen av kutan SCC medför också ökat behov av läkarvård för hudcancer; behovet uppskattas öka med fem procent årligen i Centraleuropa (5). Allmänheten bör upplysas om att hudcancer är en potentiellt dödlig sjukdom, och den ökande ekonomiska bördan för samhället bör beaktas

i planeringen av hälso- och sjukvården (6, 7). Tidig hudbiopsi och behandling av premaligna förändringar är viktiga för att förebygga kutan SCC, liksom också att undvika överdriven solexponering (8).

Om preventionen misslyckas är kirurgisk excision den bästa behandlingen för kutan SCC, medan Mohs mikroskopiska kirurgi rekommenderas vid högriskfall (9). Tyvärr är excision inte alltid kurativ eftersom kutan SCC recidiverar inom fem år i ungefär fem procent av fallen (10). Här är den kliniska utmaningen att upptäcka högriskfallen innan canceren har recidiverat och metastaserat. Det finns ett klart behov av prediktiva molekyllmarkörer som kunde användas vid primärexcisionen för att bedöma risken för framtida recidiv och metastasering hos enskilda patienter. Dessutom behövs det nya behandlingsmetoder vid fall där sjukdomen redan har spritt sig.

FÖRFATTARNA

MD **Atte Kivisaari** är specialistläkare i hudsjukdomar och allergologi på hudkliniken vid Åbo universitetssjukhus och forskar på MediCitys forskningslaboratorium vid Åbo universitet.

Veli-Matti Kähäri är professor i hudsjukdomar vid Åbo universitet och överläkare på hudkliniken vid Åbo universitetssjukhus.

Morbiditet i kutan SCC och ekonomisk belastning av sjukdomen

NMSC, inklusive kutan SCC, hör till de vanligaste cancerformerna i Europa, USA och Australien (11–13). Dessutom ökar incidensen för kutan SCC stadigt i hela världen, särskilt bland vita befolkningsgrupper som bor nära ekvatorn (1). Det är intressant att incidensen av kutan SCC också ökar i mindre soliga delar av jordklotet. Följaktligen har en årlig ökning på tre procent konstaterats i Finland under de



Figur 1. Klinisk bild vid aktinisk keratos på underarmens hud. En biopsi togs av förändringen och diagnosen bekräftades av en patolog (PAD2). Aktinisk keratos är vanligen en rödaktig, fjällande, symtomfri fläck på hud som är utsatt för sol. Bilden togs av författaren (A. Kivisaari).



Figur 2. Ett kliniskt exempel på en äldre patient med svåra solskador på ansiktshuden. De tjockare skorvbildande förändringarna (PAD1 och PAD2) undersöktes med biopsi och diagnosen morbus Bowen bekräftades. Den tunnare fjällande rödaktiga förändringen ovanför högra ögonbrynet är aktinisk keratos. Bilden togs av författaren (A. Kivisaari).

senaste decennierna (14). Det ökande antalet nya fall av kutan SCC och det ökande antalet återfall som incidensökningen för med sig gör att sjukdomen är en av de dyraste cancerformerna i många länder (7, 15, 16). I en nära framtid kommer kostnaderna för NMSC att fortsätta öka eftersom livslängden ökar.

En av de största orsakerna till den ökande incidensen av kutan SCC är ökad solexponering under fritiden, trots att allmänheten har blivit mer medveten om att UV-strålning är skadlig (4). Välkomna framsteg inom organtransplantation har gjort att allt fler får långvarig immunsuppressiv behandling, och dessa patienter har en flerfald ökad risk för NMSC. Eftersom personer som fått organtransplantation har en 65 gånger ökad risk för kutan SCC, måste de regelbundet följas upp. Dessutom är tidig diagnos av kutan SCC, helst i det premaligna stadiet, av största vikt (17). Det har framkastats att en antitumöreffekt kunde uppnås genom att ändra den immunsuppressiva medicineringen för njurtransplantatrecipienter med tidigare kutan SCC från kalcineurin till mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin), till exempel sirolimus (18), men det finns också avvikande åsikter (19). Intressant nog har njurtransplantationspatienter som har haft kutan SCC också ökad risk för invärtes maligna tumörer (20).

Också om de maligna hudförändringarna diagnostiseras i det premaligna stadiet är behandlingen inte nödvändigtvis billig, beroende på att det förekommer så kallad field canceriza-

tion i huden och på att de tillgängliga lokalbehandlingsformerna är relativt dyra. Exempelvis jordbrukare och andra utomhusarbetare löper risk att utveckla stora solskadade hudområden på benen, i ansiktet, på öronen, på hjässan, på händernas ovansidor eller på över- eller underarmarna. Det finns flera lokalbehandlingsmedel. Ett av dem är 3,75-procentig imikvimodkräm med behandling av solskadade områden som officiell indikation. I Finland är kostnaden för att behandla hela ansiktet eller hjässan cirka 184 euro. Om flera hudområden är angripna behövs flera behandlingar, vilket betyder att patienten måste använda flera förpackningar av produkten.

För dermatologer är kutan SCC och dess förstadier aktinisk keratos och morbus Bowen relativt lätta att diagnostisera, eftersom sjukdomarna finns på huden och de kan observeras med blotta ögat (Figur 1 och 2) (21). Den kliniska diagnosen är ändå inte alltid lätt, som hos patienter som lider av den allvarliga generaliserade formen av recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (gs-RDEB). Deras hud är ofta full av kroniska ulcerationer som liknar maligna förändringar (22).

Risikfaktorer för kutan SCC

Solljuset är livsviktigt som jordens primära energikälla, men det har också en avigsida: det är nämligen den viktigaste orsaken till kutan SCC (23). Därför bör man i princip undvika

Tabell I.
Risfaktorer för kutan SCC

Exponering för UV-strålning (UVA, UVB) Behandling med metoxalen och UVA Ljus hudtyp Joniserande strålning Dermatoser med genetisk bakgrund (albinism, xeroderma pigmentosum, epidermolysis bullosa) Kronisk inflammation i huden (lupus erythematosus, epidermolysis bullosa) Kroniskt skadad hud med sår (brännsår, bensår, epidermolysis bullosa) Infektion med humant papillomvirus (β-HPV)
Exponering för kemiska karcinogener Immunsuppression Immunsuppressiva läkemedel Organtransplantation Osteomyelit Fistlar (kronisk inflammation) Förstadier (aktinisk och arsenisk keratos) SCC in situ (morbus Bowen och erythroplasia Queyrat) Rökning Leukemi och lymfom

Anpassat efter Alam och Ratner (1).

UV-strålning, men det är inte så lätt att undvika sol i det dagliga livet (4). Ultraviolett-B-strålning (UVB, våglängd 315–280 nm) kan direkt skada både DNA och RNA, vilket leder till att det bildas mutagena fotoprodukter som pyrimidin-pyrimidin-addukter och cyklopyrimidindimerer (24). Ultraviolett A (UVA, våglängd 400–315 nm) skadar DNA indirekt genom en mekanism som medieras av fotooxidativ stress, vilket leder till brott på DNA:s dubbelspiral (25, 26). Eftersom både UVB och UVA är karcinogena borde solskyddskrämer skydda mot båda våglängdsområdena (27). Tabell I sammanfattar riskfaktorerna för att utveckla kutan SCC.

Molekylära reaktionsvägar vid kutan SCC

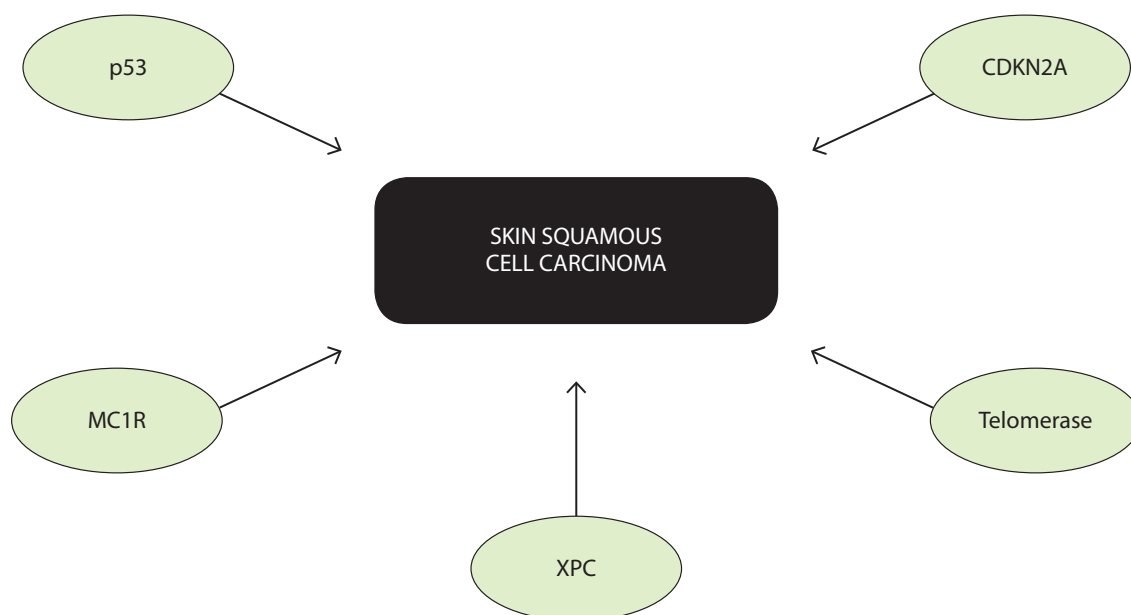
Viktiga reaktionsvägar vid patogenesen av kutan SCC visas i Figur 3. Inaktivering av tumörprotein 53-genens (TP53) båda alleler är sannolikt viktigast för uppkomsten av kutan SCC (28–30). Mutationer i TP53 ses i ungefär 90 procent av all kutan SCC, och de orsakas i huvudsak av UV-strålning. När båda TP53-allelerna har muterat genomgår keratocyterna malign transformation. Samtidigt sker det en klonal expansion som kliniskt sett betraktas som utveckling av tidig SCC in situ, det vill säga aktinisk keratos (31,32). Hos patienter med xeroderma pigmentosum är mutationer

i komplementationsgrupp C, vilket leder till att DNA inte repareras, den utlösande faktorn för utveckling av kutan SCC (33). Varianter av melanokortin-1-receptorn som är förknippade med ljus hud, rött hår och ökad risk för melanom är en oberoende riskfaktor för kutan SCC (34). Dessutom kan ökad telomerasaktivitet vid kutan SCC leda till att tumörcellerna blir odödliga (35). Inaktivering av cyklinberoende kinashämmare 2A-lokus har också upptäckts vid kutan SCC (36). Vidare har mutationer som inaktiverar generna NOTCH-1 och NOTCH-2 påvisats i 75 procent av kutan SCC, vilket understryker vikten av NOTCH-generna som tumörsuppressorer vid dessa maligna förändringar av epitelet (37).

Kronisk exponering av huden för UV-ljus orsakar skada på DNA och sådana mutationer i NOTCH-generna som behövs för att keratinocyterna ska bli maligna. UV-ljus förefaller att påverka uppkomsten av tumörer också genom andra mekanismer än mutagenes i keratocyter, bland annat genom inhibering av makrofagmigrationen (38).

Hur kutan SCC recidiverar och metastaserar

Kutan SCC är en lokalt invasiv malign tumör som ofta växer relativt snabbt och som poten-



Figur 3. Reaktionsvägar av betydelse för patogenesen av kutan SCC (p53 = tumörprotein 53, CDKN2A = cyklinberoende kinasinhibitor 2A, MC1R = receptor för melanokortin 1, XPC = xeroderma pigmentosum-komplementationsgrupp C) Figuren modifierad efter Madan et al. (2).

tiellt kan recidivera och metastasera. Inom fem år recidiverar åtta procent och metastaserar cirka fem procent (10). Primärtumörens läge och storlek har betydelse då man bedömer risken för recidiv och metastasering. Läppar och öron är kända högriskområden, eftersom andelen recidiverande och metastaserande SCC på dessa områden är mellan 10 och 25 procent. Den rätt låga allmänna risken för recidiv och metastatisk spridning är betydligt förhöjd om

primärtumören är stor, eftersom tumörer med en diameter över två centimeter recidiverar i 15 procent och metastaserar i 30 procent av fallen (10). I vissa undergrupper, som kutan SCC som uppkommer i kroniska sår eller i kroniskt skadad hud, kan risken för metastasering vara så hög som 40 procent (39, 40). Dessutom vet man att vissa histologiska egenskaper hos kutan SCC har samband med dålig prognos (1, 41). Dessa egenskaper visas i Tabell II.

Tabell II. Riskfaktorer för recidiv och metastasering av kutan SCC

Variabel	Ungefärlig relativ risk*	
	Recidiv	Metastasering
Snabb tumörtillväxt	-	-
Tumörstorlek > 2 cm	2	2
Tumörens läge (läpp/öra)	2	3
Immunsuppression	-	2
Tidigare strålbehandling	-	-
Tidigare behandlad SCC	3	4
RDEB-associerad SCC	-	-
Tumördjup > 4 mm	2	5
Dålig histologisk differentiering	2	3
Akantolytiska drag	-	-
Spindelcelldrag	-	-
Perineural invasion	5	5

RDEB = recessiv dystropisk epidermolysis bullosa

* Relativ risk 1 definieras som risken för recidiv eller metastasering av en liten primär kutan SCC. Streck betyder att risken är ökad, men det finns för lite data för att uppskatta den relativa risken. Anpassat efter Alam och Ratner (1).

Trots att dessa kliniska och histologiska riskfaktorer har kunnat fastställas, har kliniker som behandlar patienter med kutan SCC inga bra verktyg för att bedöma risken för recidiv och metastasering hos en enskild patient. Nya molekyllära biomarkörer vore därför av stort värde vid riskbedömningen.

På jakt efter nya biomarkörer för utvecklingen av kutan SCC

I vår egen forskning har vi sökt nya biomarkörer för progressionen av kutan SCC. Vi använde ett antal olika grundforskningsmetoder för att hitta relevanta kandidatgener och tumörproteiner. Det första steget var att göra en genomfattande analys av uttrycksprofilen (Affymetrix®) av cellinjer från kutan SCC i jämförelse med normala keratinocyter (42). Sedan validerade vi DNA-matrisdata på mRNA-nivå med kvantitativ PCR i realtid (42). Efter det säkerställdes fynden på proteinnivå med Western blotting (42). Eftersom cellodling är en in vitro-metod och de odlade tumörcellerna bara representerar en utvald del av en viss tumör, samlade vi in vivo-vävnadsprover av normal human hud, aktinisk keratos, morbus Bowen och kutan SCC (42–44). Dessa formalinfixerade och paraffininjutna prover använde vi som vävnadsmikromatriser för immunhistokemiska undersökningar (42–44). Vi använde också en musmodell av kemiskt inducerad karcinogenes i huden för att validera våra humana data (42, 45).

Betydelsen av matrixmetalloproteinaser-7 vid progression av kutan SCC

Matrixmetalloproteinaser (MMP) har del i homeostasen i olika vävnader och de är involverade i många fysiologiska processer, exempelvis proteolys av hudens extracellulära matris (46). Uppreglering av MMP har kunnat iakttagas i många olika cancertyper, bland annat kutan SCC (47, 48).

I färsta undersökningar har vi visat att uttrycket och produktionen av MMP-7 är förhöjd vid kutan SCC (43, 44). Det är intressant att uttrycket av MMP-7 var ännu mer uttalat vid den aggressiva typ av kutan SCC som förekommer vid recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (43). Immunhistokemiska undersökningar visade att förhöjt uttryck av MMP-7 kunde ses speciellt i tumörens invasiva kant vid kutan SCC (43).

Vi studerade också MMP-7:s mekaniska roll vid kutan SCC och kunde visa att MMP-7 kan aktivera en tillväxtfaktor som liknar heparinbindande epidermal tillväxtfaktor (HB-FGF) (44). I funktionella studier med cellkulturer minskade tillväxten av SCC-celler om aktiveringen av HB-EGF av MMP-7 inhiberades (44). Dessa resultat ger en mekanisk bakgrund för den föreslagna terapeutiska effekten av antagonister mot receptorer för epidermal tillväxtfaktor vid behandlingen av framskriden kutan SCC.

“Serine peptidase inhibitor clade A member 1” (serpinA1) – en ny biomarkör för progression av kutan SCC

Serinpeptidashämmare (serpiner) utgör den största och mest utspridda superfamiljen av peptidashämmare som har beskrivits hos människan (49, 50). Vi undersökte genuttrycksnivåerna för hela serpinfamiljen i cellinjer från kutan SCC jämfört med normala keratinocyter och fann att uttrycket av serpinA1, också känt som $\alpha 1$ -antitrypsin, var klart förhöjt (42). Det förhöjda uttrycket av serpinA1 korrelerade med de transformerade keratinocyternas benägenhet att utveckla tumörer (42). Dessutom korrelerade uttryck av serpinA1 i SCC-tumör-celler in vivo med tumörprogression (38). För att ytterligare säkerställa att serpinA1 har en roll vid progressionen av kutan SCC använde vi en modell med kemiskt inducerad karcinogenes i musskinn som korrelerade med både uttryck av serpinA1 och progression av SCC (42). Våra resultat visar tydligt att serpinA1 kan användas som biomarkör för progression av kutan SCC.

Slutsatser

Trots att patienter med kutan SCC har bättre prognos än melanompatienter kommer kutan SCC att påverka patienternas liv och samhället allt mer i den närmaste framtiden, eftersom incidensen för sjukdomen ökar och befolkningen lever längre. För att förbättra den diagnostiska noggrannheten och för att kunna bedöma prognosen bättre behöver vi nya biomarkörer för progression av kutan SCC. Vi har funnit potentiella biomarkörer för detta ändamål, men det behövs mera forskning innan de kan användas i klinisk praxis. Eftersom kutan SCC inte är en enhetlig sjukdom utan en grupp heterogena tumörer, antar vi att en uppsättning av bio-

markörer behövs för att fatta kliniska beslut i framtiden – troligen kommer ingen enskild biomarkör att räcka till. Avslutningsvis bör man inte underskatta vikten av prevention. Som läkare måste vi tillsammans med andra yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården föra en aktiv kampanj för att människor ska skydda sig mot UV-strålning.

Atte Kivisaari

Hudkliniken

Åbo universitetssjukhus

Forskningslaboratoriet MediCity

Åbo universitet

20521 Åbo

Veli-Matti Kähäri

Institutionen för hud- och könsjukdomar

Forskningslaboratoriet MediCity

Åbo universitet

Hudkliniken

Åbo universitetssjukhus

PB 52

20521 Åbo

veli-matti.kahari@utu.fi

Inga bindningar.

Tack

Forskningen har fått understöd från Finlands Akademi, Åbo universitetssjukhus, Sigrid Jusélius stiftelse, Cancerstiftelsen, Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association, Lounais-Suomen Syöpäyhdistys, Suomen ihotautilääkäriyhdistys, Suomen Lääketieteen säätiö, Orion-Farmoksen tutkimussäätiö, K. Albin Johanssons stiftelse och Suomen Dermatopatologiyhdistys.

Referenser

1. Alam M, Ratner D, Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975–983.
2. Madan V, Lear JT, Szeimies RM, Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010;375:673–685.
3. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK, Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg* 2007;33:885–899.
4. Lin JS, Eder M, Weinmann S, Zuber SP, Beil TL, Plaut D, Lutz K. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: Systematic Evidence Review to Update the 2003 U.S Preventive Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Feb. Report No.: 11-05152-EF-1. [PMID: 21542545].
5. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW, Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481–488.
6. Geller AC, Swetter SM, Reporting and registering nonmelanoma skin cancers: a compelling public health need. *Br J Dermatol* 2012;166:913–915.
7. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I, Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol* 2008;88:467–73.
8. Berman B, Cohen DE, Amini S, What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis* 2012;89:241–50.
9. Belkin D, Carucci JA, Mohs surgery for squamous cell carcinoma. *Dermatol Clin* 2011;29:161–174, vii.
10. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976–990.
11. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, Coldiron BM, Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010;146:283–287.
12. Cancer Council Australia, Skin cancer facts and figures. Available at: <http://www.cancer.org.au/cancersmartlifestyle/Sunsmart/Skincancerfactsandfigures.htm> (accessed Aug 2012).
13. International Agency for Research on Cancer, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. *Globocan* 2008. Available at: <http://globocan.iarc.fr/> (accessed Aug 2012).
14. Finnish Cancer Registry <http://www.dep.iarc.fr/NORD-CAN/English/StatsFact.asp?cancer=300&country=246>, (accessed Sept 2012).
15. Morris S, Cox B, Bosanquet N, Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ* 2009;10:267–273.
16. Guy GP, Ekwueme DU, Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2011;29:863–874.
17. Bangash HK, Colegio OR, Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:354–376.
18. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, Broeders N, del Marmol V, Chatelet V, Domp Martin A, Kessler M, Serra AL, Hofbauer GF, Pouteil-Noble C, Campistol JM, Kanitakis J, Roux AS, Decullier E, Dantal J, Group TS, Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329–39.
19. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, de Fijter JW, Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol* 2013;31:1317–23.
20. Wisgerhof HC, Wolterbeek R, de Fijter JW, Willemze R, Bouwes Bavinck JN, Kidney transplant recipients with cutaneous squamous cell carcinoma have an increased risk of internal malignancy. *J Invest Dermatol* 2012;132:2176–83.
21. Lehmann P, Sun exposed skin disease. *Clin Dermatol* 2011;29:180–188.
22. Reed WB, College J, Francis MJ, Zachariae H, Mohs F, Sher MA, Sneddon IB, Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol* 1974;110:894–902.
23. Preston DS, Stern RS, Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992;327:1649–62.
24. Rüniger TM, How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol* 2007;127:2103–5.
25. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL, Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 2009;85:177–195.
26. Greinert R, Volkmer B, Henning S, Breitbart EW, Greulich KO, Cardoso MC, Rapp A, UVA-induced DNA double-strand breaks result from the repair of clustered oxidative DNA damages. *Nucleic Acids Res* 2012.
27. Moyal DD, Fourtanier AM, Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:149–154.
28. Benjamin CL, Ananthaswamy HN, p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224:241–248.
29. Brash DE, Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 2006;154 Suppl 1:8–10.
30. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT, From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012;122:464–472.

31. Feldman SR, Fleischer AB, Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis* 2011;87:201–207.
33. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH, Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet* 2011;48:168–176.
34. Bastiaens MT, ter Huurne JA, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bavinck JN, Team LSCS, Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 2001;68:884–894.
35. Parris CN, Jezzard S, Silver A, MacKie R, McGregor JM, Newbold RF, Telomerase activity in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* 1999;79:47–53.
36. Pacifico A, Goldberg LH, Peris K, Chimenti S, Leone G, Ananthaswamy HN, Loss of CDKN2A and p14ARF expression occurs frequently in human nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2008;158:291–297.
37. Wang NJ, Sanborn Z, Arnett KL, Bayston LJ, Liao W, Proby CM, Leigh IM, Collisson EA, Gordon PB, Jakkula L, Pennypacker S, Zou Y, Sharma M, North JP, Vemula SS, Mauro TM, Neuhaus IM, Leboit PE, Hur JS, Park K, Huh N, Kwok PY, Arron ST, Massion PP, Bale AE, Haussler D, Cleaver JE, Gray JW, Spellman PT, South AP, Aster JC, Blacklow SC, Cho RJ, Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:17761–6.
38. Heise R, Vetter-Kauczok CS, Skazik C, Czaja K, Marquardt Y, Lue H, Merk HF, Bernhagen J, Baron JM, Expression and Function of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Pathogenesis of UV-Induced Cutaneous Nonmelanoma Skin Cancer(†). *Photochem Photobiol* 2012;88:1157–64.
39. Königová R, Rychterová V, Marjolin's ulcer. *Acta Chir Plast* 2000;42: 91–94.
40. Novick M, Gard DA, Hardy SB, Spira M, Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977;17:809–817.
41. Lohmann CM, Solomon AR, Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2001;8:27–36.
42. Farshchian M, Kivisaari A, Ala-Aho R, Riihilä P, Kallajoki M, Grénman R, Pelttonen J, Pihlajaniemi T, Heljasvaara R, Kähäri VM, Serpin peptidase inhibitor clade A member 1 (SerpinA1) is a novel biomarker for progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 2011;179:1110–9.
43. Kivisaari A, Kallajoki M, Mirtti T, McGrath J, Bauer J, Weber F, Königová R, Sawamura D, Sato-Matsumura K, Shimizu H, Csikós M, Sinemus K, Beckert W, Kähäri V, Transformation-specific matrix metalloproteinases (MMP)-7 and MMP-13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2008;158:778–785.
44. Kivisaari AK, Kallajoki M, Ala-aho R, McGrath JA, Bauer JW, Königová R, Medvecz M, Beckert W, Grénman R, Kähäri VM, Matrix metalloproteinase-7 activates heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2010;163:726–735.
45. Brideau G, Mäkinen MJ, Elamaa H, Tu H, Nilsson G, Alitalo K, Pihlajaniemi T, Heljasvaara R, Endostatin overexpression inhibits lymphangiogenesis and lymph node metastasis in mice. *Cancer Res* 2007;67:11528–35.
46. Löffek S, Schilling O, Franzke CW, Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease”: Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J* 2011;38:191–208.
47. Ala-aho R, Kähäri VM, Collagenases in cancer. *Biochimie* 2005;87:273–286.
48. Kerkelä E, Saarialho-Kere U, Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol* 2003;12 109–125.
49. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, Irving JA, Lomas DA, Luke CJ, Moyer RW, Pemberton PA, Remold-O'Donnell E, Salvesen GS, Travis J, Whisstock JC, The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem* 2001;276: 33293–6.
50. Law RH, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, Rosado CJ, Langendorf CG, Pike RN, Bird PI, Whisstock JC, An overview of the serpin superfamily. *Genome Biol* 2006;7:216.

Summary

Molecular mechanisms of progression of cutaneous squamous cell carcinoma

The rising incidence and morbidity of nonmelanoma skin cancers (NMSC) creates a need for clinical prognostic biomarkers. Ultraviolet (UV) radiation, immunosuppression, and chronic skin ulcers are risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). Because of cumulative sun-exposure, cutaneous SCC is a disease of the elderly, but younger individuals are at risk after recreational sun-exposure. Although SCC is usually easy to diagnose and treat with surgical excision, it is responsible for some NMSC-related deaths. A subpopulation of cutaneous SCCs behave aggressively, i.e. grow rapidly and metastasize, but the underlying reasons for the aggressive progression of cutaneous SCC remain incompletely understood.

Monoklonala antikroppar som dermatologisk terapi

ANNAMARI RANKI

Riktad terapi är dagens medicinska honnørsord. Monoklonala antikroppar (mAb), som binder till specifika molekyler på cellytan, till exempel receptorer och extracellulära tillväxtfaktorer, har varit de mest framgångsrika biologiska läkemedlen i klinisk utveckling och användning. De utgör den snabbast växande gruppen av terapeutika. Monoklonala antikroppar används både för att döda maligna celler och för att behandla autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar. Rituximab (anti-CD20) har använts längst. Inom dermatologin används substansen i lokalbehandling av vissa kutana B-cellslymfom, men även utanför den officiella indikationen för behandling av terapiresistenta autoimmuna blåsdermatoser. Inom dermatologin är dock patienter med psoriasis och psoriasisartrit den största patientgruppen, och vi har fem olika biologiska läkemedel att erbjuda dem. Efter behandling med biologiska läkemedel har många svårt drabbade patienter kunnat återvända till sitt arbete, och dessutom har deras livskvalitet förbättrats betydligt. I färskast studier har monoklonala antikroppar också visat sin styrka vid autoinflammatoriska sjukdomar, där de riktade mot IL-1 β ger en dramatisk och långvarig effekt. Trots att biologiska läkemedel är dyra med ett genomsnittligt pris på 15 000 euro per patient och år, finns det i nuläget drygt 300 nya monoklonala antikroppar under olika faser av klinisk utveckling, som förhoppningsvis kommer att leda till sänkta kostnader. Aktuell forskning syftar till att producera helt humana monoklonala antikroppar och monoklonala antikroppar riktade mot intracellulärt belägna proteiner.

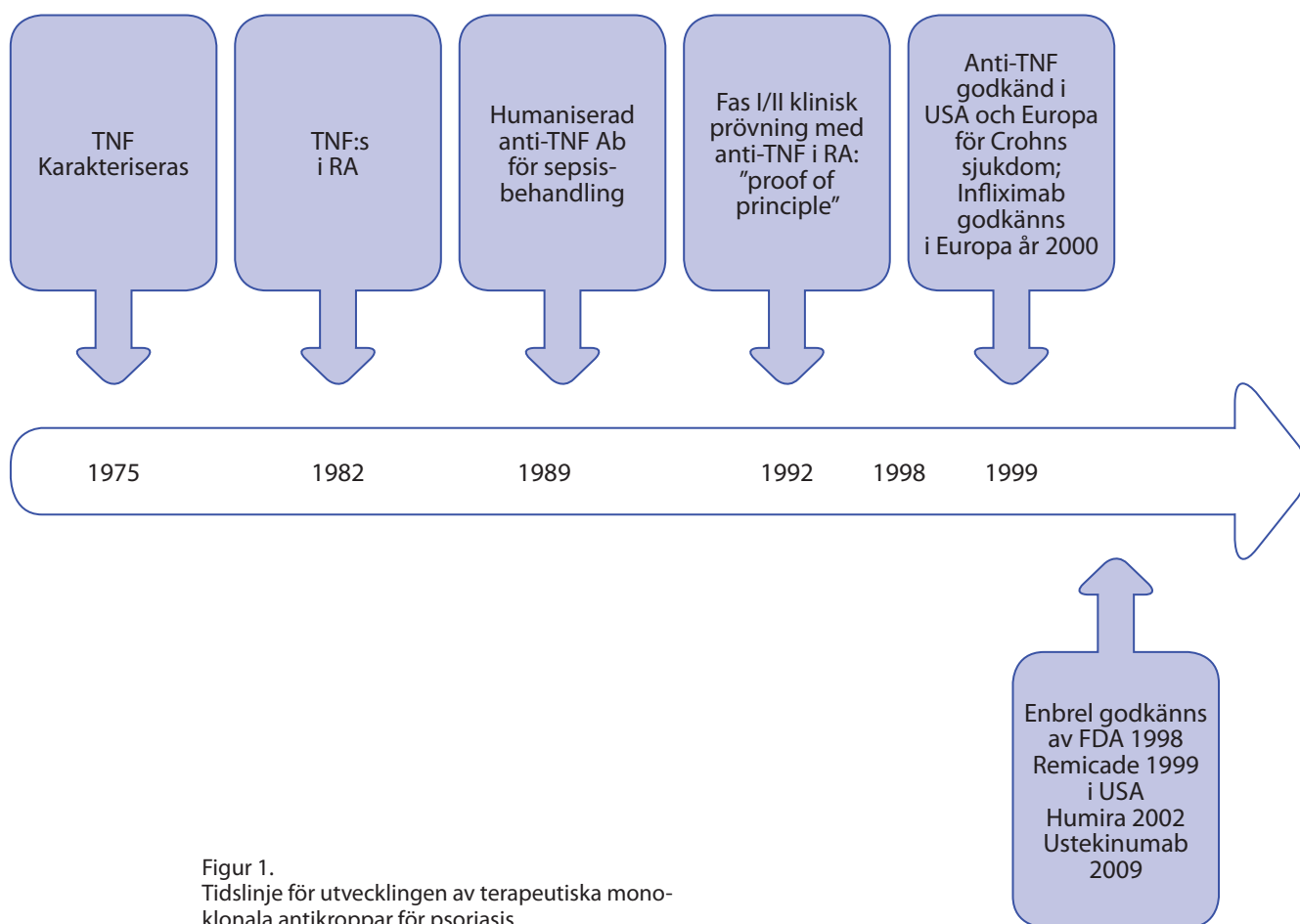
Inledning

Biologiska läkemedel kan definieras som proteiner som har farmakologisk aktivitet och som är framställda från levande celler. Karakteristiskt för dessa läkemedel är stora molekyler som monoklonala antikroppar eller lösliga receptorproteiner. Immunterapi har väckt stort intresse vid alla sjukdomar där målantigenet (som kan vara ett tumörprotein, en tillväxtfaktor eller dess receptor) har identifierats. Det grundläggande fyndet för dagens biologiska läkemedel var Köhlers och Milsteins hybridomteknik som publicerades redan 1975 och som möjliggjorde produktion av monoklonala antikroppar. I dagsläget har det utvecklats biologiska läkemedel som är riktade mot membranprotein på lymfocyter, maligna celler och olika cytokiner. Läkemedlen är dyra: kostnaderna per patient och år ligger vanligen kring 15 000 euro. Det är den största orsaken till att biologiska läkemedel inte är förstahandsval utan endast används för terapiresistenta eller svåra fall. Trots detta hör

monoklonala antikroppar till de bästsäljande läkemedlen idag och den totala omsättningen globalt uppskattades till över 30 miljarder euro 2010. Detta speglar utan tvivel deras effektivitet.

FÖRFATTAREN

Annamari Ranki är professor och överläkare på hud- och allergikliniken vid Hud- och allergisjukhuset inom Hucs. Tidigare var hon professor och överläkare vid TAYS och OYS och är styrelseledamot i International Society for Cutaneous Lymphomas och erhöll år 2010 Certificate of Appreciation av International League of Dermatological Societies. Hennes specialområden är immunologi, virusinfektioner och hudlymfomer samt autoinflammatoriska sjukdomar.



Figur 1.
Tidslinje för utvecklingen av terapeutiska mono-
klonala antikroppar för psoriasis.

Monoklonala antikroppar utvecklades först för att identifiera olika celltyper och då var de framställda i möss. Senare lärde man sig tillverka kimeriska och nu även humaniserade monoklonala antikroppar. Den kimeriska monoklonala antikroppen mot pan-B-cellsmarkören CD20, dvs. Rituximab, blev den första som godkändes för klinisk terapi 1997. Sedan dess har utvecklingen varit mycket snabb eftersom FDA i USA i dagsläget har godkänt fler än 20 olika monoklonala antikroppar och cirka 300 genomgår olika faser av klinisk utveckling. Förutom antikroppar riktade mot tumörceller finns det ungefär 70 monoklonala antikroppar i klinisk utveckling för inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar och även några mot metabola sjukdomar, CNS-sjukdomar, infektionssjukdomar och kardiovaskulära sjukdomar.

Revolution i behandlingen av psoriasis

Ett genombrott i behandlingen av psoriasis kom med identifikationen av cytokiner (inter-

leukiner, interferoner och kolonistimulerande faktorer) och kunskapen om deras centrala roll i inflammatoriska sjukdomar (1), i stället för den tidigare förståelsen att psoriasis är ett resultat av rubbad keratinosytmyndighet. I dag vet vi att psoriasis är en kronisk, inflammatorisk systemsjukdom med delvis autoimmun karaktär. Psoriasis kan påverka flera organ i kroppen och psoriatiker har en högre förekomst av olika komorbiditeter som t.ex. metabolt syndrom.

Efter att tumörnekrosfaktor (TNF) isolerades och klonades i flera laboratorier kring 1975 (Figur 1), tog det ungefär fjorton år innan dess funktionella roll fastställdes i reumatoid artrit (RA) av Mark Feldmanns och Fionula Brennans grupp i London (2, 3). Läkemedelsföretagens syfte var dock först att utveckla anti-TNF-behandling mot sepsis (4) och därför utvecklade Jan Vilček i samarbete med företaget Centocor (nu Janssen Biotech Inc.) tekniken att byta ut den konstanta delen av mus immunglobulin till motsvarande mänsklig. Sådana antikroppar kallas huma-

niserade. Det första kliniska provet med 20 RA-patienter gjordes på Charing Cross Hospital i London (dock utan placebokontroll) med Ravinder Maini som kliniker. Redan inom två veckor kunde en tydlig förbättring konstateras i lederna och effekten höll i sig 8–26 veckor (5).

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som förekommer i 2–3 procent av vår population. Av psoriater lider 15–25 procent även av psoriatisk artrit och en tredjedel har medelsvår eller svår sjukdom. Vi har lärt oss att förstå att inflammationen vid också psoriasis drabbar andra vävnader än huden. Psoriater har ökad risk för att utveckla

hjärt-kärlsjukdom och andra associerande sjukdomar, som metabola syndromet med hypertoni, typ 2-diabetes, hyperlipidemi och fetma. Livskvaliteten vid måttlig eller svår psoriasis är ofta försämrade, och patienterna lider av depression och följaktligen även av hög alkoholkonsumtion.

Traditionella systemiska terapialternativ för psoriasis är metotrexat, ciklosporin A och retinoider (derivat av A-vitamin, normaliserar tillväxten av keratinocyter) eller PUVA-behandling, som alla har toxicitet eller biverkningar vid långtidsanvändning. Både i USA och i Europa har det konstaterats att 40 procent (upp till 90 procent) av psoriater är

Tabell I.

TNF α -hämmare och andra biologiska läkemedel för behandling av medelsvår till svår psoriasis och/eller psoriasisartrit

Biologiska läkemedel*)	Målprotein	Komposition	Dosering	Kommentar
Infliximab Remicade®	TNF α	chimär monoklonal (mus och human)	i.v. infusion var 8:e vecka	
Etanercept Enbrel®	TNF α	löslig receptor (blandning av mänskligt protein och musprotein)	subkutan engång/vecka	
Adalimumab Humira®	TNF α	helt mänskligt protein med phage displayteknologi	subkutan varannan vecka	
Golimumab Simponi®	TNF α	bildar stabila komplex med lösliga och membranaformer av TNF α	subkutan en gång i månaden	för psoriasisartrit
Ustekinumab Stelara®	IL-12&23		subkutan först var 4:e vecka, sedan var 12:e vecka	de flesta andra läkemedel jämförs med detta
ixekizumab, brodalumab, secukinumab	IL-17A IL-17R IL-17A	humaniserade	subkutan	Fas III planerad eller pågående snabb inverkan; ca 40–60 % av patienterna i fas II-prövningar har uppnått PASI 100 (med hög dos)
certolizumab pego Cimzia®	TNF α	humaniserad monoklonal (PEGylated Fab'fragm)	subkutan var tredje vecka, sedan var 4:e vecka	registrerad för RA
Fezakinumab	IL-22		subkutan	I/II
MK3222 och CNTO 1959	IL-23			Fas II–III

*) Nomenklatur: Namn på monoklonala antikroppar slutar på "-mab" (monoclonal antibody), och om det är fråga om en kimerisk human/musantikropp, kallas den "-ximab", om det är en humaniserad antikropp kallas den "-zumab" och om den är fullkomligt humaniserad kallas den "-mumab". I mitten av namnet finns det en stam som tyder på molekylens mål: "-ci-" betyder cirkulerande och "-tu-" tumör.



Figur 2. Klinisk effekt av behandling med infliximab. a) Före behandlingen. b) Efter behandlingen.

missnöjda med sin nuvarande terapi. Således kom det som en lottovinst, när Alice Gottlieb och hennes medarbetare upptäckte att även psoriasisutslagen hos en kvinna som behandlades med infliximab för sin Crohns sjukdom reagerade dramatiskt på mAb-terapi (6). Kvinnan hade haft måttlig till svår psoriasis i tjugo år.

Hur väljer man biologisk behandling för psoriasis?

För tillfället har vi fem olika monoklonala antikroppar att välja mellan vid medelsvår till svår psoriasis (Tabell I) och de är i stort sett jämlika vad gäller effekterna. Naturligtvis ska de användas först efter att andra möjliga terapiformer har testats (se God medicinsk praxis/ Psoriasis). Än så länge finns det inga direkta jämförelser mellan de olika biologiska medlen och därför har metaanalyser utförts. Typiskt är att induktionsperioden för psoriasis är cirka 12–16 veckor, och först efter detta kan man bedöma terapieffekten.

Effekten av psoriasisbehandlingar mäts med det s.k. PASI-indexet (Psoriasis Area and Severity Index) som tar hänsyn till erytem, induration och fjällning i huden med den drabbade hudytans storlek i procent. Medelsvår till svår psoriasis drabbar vanligen över 5–10 procent av hudytan, dvs. BSA (body surface area, uppskattas med handflatan och fingrarna som motsvarar en procent av hudytan) över 10 eller PASI större än 10. Det vanligaste är att rapportera antalet patienter som ha nått "PASI 75", dvs. att PASI-indexet har sjunkit med 75 procent jämfört med siffran före terapin.

Med biologiska läkemedel får 30–85 procent av patienterna med medelsvår eller svår plaquepsoriasis bra terapieresultat, dvs. PASI 75 (Figur 2). För tillfället förefaller det bästa alternativet för vuxna vara infliximab med 80 procent på PASI 75 (jämfört med att 13 procent i placebogruppen uppnår PASI 50). Infliximab har visat sig vara mycket effektivt och säkert även vid erythrodermisk psoriasis (7). Det näst bästa alternativet förefaller att

Tabell II.

Biologiska läkemedel för behandling av hudsjukdomar.

Biologiska läkemedel	Indikation	Komposition	Dosering	Riktlinjer
Omalizumab (Xolair [®])	kronisk urtikari, inkl. kolinerisk urtikari, kallurtikari och solurtikari; multipla atopiska sjukdomar	binds till Fc-enheten av IgE; minskar IgE och IgE-receptorer eller FcεRI	s.c. med 2–4 veckors mellanrum	Fjärdehandsval (8, 9)
Canakinumab (Ilaris [®])	familjär köldurtikaria (FCU) och kryopyrinas-socierade periodiska syndrom (CAPS)	human mAb mot IL-1β	var 8:e vecka	
Mepolizumab (GSK)	hyper-IgE-syndrom (HIES) och hypereosinofil-syndrom (HES)	humaniserad monoklonal antikropp, binder och inaktiverar IL-5		”Compassionate use trial” pågår för HES, i fas III för astma
Rontalizumab/ Sifalimumab/ AGS-009 (Genentech/ Medimmune/ Argos therapies)	lupus erythematosus	anti-IFN1 mAb		
Belimumab (Benlysta [®])	aktiv SLE	human mAb (IgG1λ)	i.v., 3ggr var 3:e vecka sedan var 4:e vecka; livshotande överkänslighetsreaktioner finns beskrivna	Livshotande överkänslighetsreaktioner finns beskrivna
Rituximab, (Mabthera [®])	a) autoimmuna blåsdermatoser, b) kutan B-cells-lymfom	kimerisk anti-CD20; minskar B-celler genom ADCC, komplementorsakad celledöd och apoptos	a) 375 mg/m ² i.v. per vecka i 4 veckor; b) lokal intralesional injektion (eller i.v.)	a) (10, 11)
Ipilimumab (Yervoy [®])	melanom	anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) mAb; responsfrekvens ca 15 %	4 i.v. infusioner med 3 veckors mellanrum	godkändes av FDA 2011 Obs! utslag, colit, tyreoidit, hepatit, hypofysit kan utvecklas
anti-PD1 (Bristol-Myers Squibb)	melanom (och andra tumörer)	anti-PD-1 (‘programmed cell death 1’) mAb aktiverar T-celler	effekt i 28 % av melanomfallen (12)	också PD-1L mAb i kliniska prov
Alemtuzumab (Campath [®])	1) kutana T-cells-lymfomer: MF stage IVA–IVB 2) refraktär HES (‘off-label’)	humaniserad anti-CD52 mAb	i.v. x 3/vecka, i max 12 veckor; biverkningar: opportunistiska infektioner, neutropeni, hjärttoxicitet	EORTC konsensus rekommendation för mycosis fungoides/ Sézary syndrome behandling (13)

vara ustekinumab 90 mg med ett PASI 75 på 72 procent och PASI 90 på 44 procent av patienterna. Därefter kommer ustekinumab 45 mg, adalimumab (60–70 procent) och etanercept (30–50 procent).

De nya monoklonala antikroppar som blockerar signalering via interleukin-17 och interleukin-17-receptorn (Tabell II) (14, 15) förefaller att vara mycket effektiva och ha oväntat lindriga biverkningar. Också en human monoklonal antikropp som neutraliserar interaktionen mellan interleukin-23 och dess receptor (utan att påverka interleukin-12; AMG139) undersöks i fas I som behandling vid psoriasis och andra inflammatoriska sjukdomar som Crohns sjukdom. Det väsentliga är att en minskning av PASI 75 är förknippad med en tydlig förbättring i livskvaliteten (16).

Vem kan få behandling med monoklonala antikroppar för psoriasis?

Det finns nya både europeiska (Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris, EDF Guideline) (17, 18) och inhemska (God medicinsk praxis/ Psoriasis) riktlinjer för behandlingen av psoriasispatienter. Behandling med biologiska läkemedel kan övervägas först efter att konventionella lokal- och systembehandlingar har använts (eller är kontraindicerade) och följande kriterier är uppfyllda: måttlig till svår plaquepsoriasis, t.ex. med PASI större än 10 och DLQI större än 10 eller psoriasis som är

invalidiserande. Dessa patienter är kandidater för systemisk terapi eftersom daglig lokalbehandling av utbredd psoriasis blir besvärligt för patienten, ofta misslyckas och kan bli kostsamt. Ett lägre PASI kan accepteras om psoriasis lokaliseras till ansikte, händer eller fötter och genitalier samt om psoriasisartrit föreligger. Svår klåda och kraftig onykodystrofi bör också vägas in.

När underhållsbehandling behövs, följer vi europeiska konsensuskriterier (Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris, EDF Guideline). En kontraindikation för biologiska läkemedel är tidigare hudcancer, och det är vanligt att psoriasispatienter har förhöjd risk för hudcancer, oftast på grund av tidigare PUVA-terapi. Andra kontraindikationer för TNF-alfa-hämmare är svår hjärtsvikt, MS eller kronisk infektion (även i tandkött). Graviditet och amning är också kontraindikationer trots att risken för fostret enligt British Society of Rheumatology sannolikt är låg eller obefintlig.

Andra dermatologiska och autoimmuna sjukdomar som indikationer

Vi brukar använda rituximab som andrahandsval vid intralesional lokalterapi av B-cellslymfom i huden, exempelvis follikulärt B-cellslymfom och marginal zone-lymfom (PCMZL, Figur 3). Utanför den officiella indikationen använder vi rituximab för svåra



Figur 3. Klinisk effekt av behandling med lokalinjektion med anti-CD20 i kutan B-cellslymfom, rituximab 10 mg/ml, 3 ml s.c., 3 ggr i veckan under 4 veckor.

och i övrigt terapiresistenta fall av autoimmuna blådermatoser, som pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus och paraneoplastisk pemfigus (Tabell II). Motsvarande terapi är t.ex. brentuximab vedotin (CD30-specifik mAb kopplad till tubulinhämmare) (19, 20) för kutana T-cellslymfomer, som för närvarande genomgår klinisk prövning i fas III för denna indikation. Användningen av dessa terapiformer bör begränsas till universitetssjukhusen.

Benlysta (Belimumab, anti-Blys; GSK) har nyligen registrerats för behandling av aktiv systemisk lupus erythematosus (SLE), när konventionella behandlingar inte har haft effekt. För tillfället finns det flera andra monoklonala antikroppar mot B-lymfocyter, som genomgår kliniska prövningar för behandling av autoimmuna sjukdomar. Av dessa kan man nämna t.ex. epratuzumab (anti-CD22; UCB) och anti-BAFF mAb (Eli Lilly, Anthera). Vidare befinner sig anti-CD40 ligandantikroppar (PEG-konjugerad; UCB) mot subakut lupus erythematosus i tidiga kliniska studier. Aktivering av interferon typ 1 (IFN-I) har påvisats ha en central roll i patogenesen av såväl systemisk lupus erythematosus (SLE) som dermatomyosit/polymyositis (DM/PM), RA och systemisk sklerodermi (SSc) (21). Flera monoklonala antikroppar med IFN-I som mål molekyl testas för tillfället i kliniska prövningar (Tabell II) och även monoklonala antikroppar mot IL-6 (för lupusnefrit). Sannolikt kommer vi i framtiden att ha flera riktade terapialternativ för denna grupp av svåra kroniska autoimmuna sjukdomar, och vi måste därför lära känna dessa biologiska läkemedel och vara medvetna om potentiella säkerhetsaspekter.

Ett bra exempel på den viktiga roll som IL-1 spelar för autoinflammatoriska sjukdomar är effekten av canakinumab (Ilaris) på den sällsynta hereditära och besvärliga åkomman köldurtikaria och andra kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS). Canakinumab är ytterst effektiv och nästan helt utan biverkningar. Substansen ges i 150 mg subkutan injektion och redan efter några veckor kan man se lägre CRP och sänka. Effekten varar länge, minst sex månader. Blockering av IL-1 innebär stora förhoppningar eftersom det beräknas att ett flertal autoinflammatoriska och inflammatoriska sjukdomar, ända från Behçets sjukdom till RA, gikt, DM 2, asymtomatisk myelom och osteoartrit kan behandlas med anti-IL1. Detta beror på iakttagelsen att familjen med IL-1-ligander och IL-1-receptorer har en central roll vid både

akut och kronisk inflammation och att s.k. inflammasomer ("intracellulär danger sensors") som bildas vid dessa tillstånd inducerar IL1 β -produktion (22).

Melanompatienter, som inte kan botas med kirurgi, har vi inte haft mycket att erbjuda de senaste årtiondena. Därför var det med stora förhoppningar som den immunostimulatoriska ipilimumab mAb togs emot för ett par år sedan (23). Nu har det framkommit att ipilimumab och BRAF-hämmaren vemurafenib visserligen förlänger patienternas livstid, men tyvärr inte botar melanom helt och hållet (23, 24). Problemet med melanom är att tumörerna är ytterst heterogena. Därför är det sannolikt att en kombination av olika monoklonala antikroppar eller monoklonala antikroppar kombinerade med ett läkemedel som hämmar signalvägsmolekyler behövs. För att det ska bli verklighet måste man utarbeta kännetecken för de olika molekyllära undergrupperna av melanom.

Biverkningar av terapi med monoklonala antikroppar

Immunsystemet är ett genialt system och det är klart att varje störande åtgärd kan leda till oväntade konsekvenser. Vid de biologiska läkemedel som nämnts här har de vanligaste biverkningarna varit infusionsreaktioner (som kan förebyggas), reaktivering av latent tuberkulos eller MS, ökad frekvens av infektioner, hjärtsvikt, dyskrasi och utveckling av autoantikroppar. Paradoxalt nog kan de också framkalla nydebuterad psoriasis. Hämmare av TNF-alpha har också kopplats till en ökad risk för maligniteter som lymfom och leukemi. För att bilda sig en uppfattning om säkerheten på sikt har många länder inrättat nationella register. Ett sådant register är under utveckling också för psoriasispatienter behandlade med biologiska läkemedel i Finland.

Paradoxalt nog är ett typiskt problem med mAb-terapi över huvud taget att kroppen kan utveckla antikroppar mot själva mAb-molekylen, även mot humaniserade antikroppar (25, 26). De kan vara s.k. anti-idotyp-antikroppar, dvs. antikroppar som betraktar den terapeutiska mAb-molekylen som antigen. De vanligaste orsakerna till att avbryta behandlingen är bristande effekt och biverkningar. Bristande effekt kan bero på anti-idotyp-antikropparna. Färre än 50 procent fortsätter med biologiska läkemedel efter behandling i två år, visar danska studier. Efter fyra år hade infliximab bäst användningsstatistik, omkring

70 procent, följd av adalimumab och etanercept på cirka 40 procent (27). För att hämma antikroppsbildningen brukade man tillsätta metotrexat vid behandlingen av RA-patienter, men hos psoriasispatienter förefaller samtidig behandling med metotrexat inte inverka på resultatet. För att behålla effekten utan antikroppsbildning är ambitionen nu att utveckla fullkomligt humana monoklonala antikroppar med hjälp av diverse nya tekniker.

Eftersom vi inte på förhand kan säga vilka biverkningarna kommer att vara, ska biologiska monoklonala antikroppar användas med försiktighet. Så ska till exempel risken för reaktivering av tuberkulos alltid bedömas, och om risken är hög, ska tbc-medicinering påbörjas samtidigt.

Trots att det har påvisats att biologiska läkemedel påverkar inflammation i aterosklerotiska blodkärl, vet vi ännu inte om kontinuerlig biologisk psoriasisbehandling också minskar den associerade kardiovaskulära risken. Här bör det nämnas att användningen av en lovande ny monoklonal antikropp (briakinumab) riktad mot IL-23 måste avbrytas på grund av hjärtrelaterade biverkningar. Trots det har ustekinumab (anti-IL-12/23) än så länge inte uppvisat kardiovaskulär morbiditet. Man ska komma ihåg att det kan ta flera år för vissa biverkningar att bli uppenbara. Så var fallet med efalizumab, som återkallades 2009, sex år efter godkännandet, då tre patienter insjuknade i progressiv multifokal leukoencefalopati.

Nästa steg efter dagens biologiska läkemedel?

En uppenbar utveckling för terapeutiska monoklonala antikroppar är att koppla lämpliga toxiner till dem så att de egentligen blir immuntoxiner. Toxiner som har använts är t.ex. ricin, difteria toxin och *Pseudomonas* exotoxin (anti-CD22). Man har fått goda kliniska resultat t.ex. vid behandling av systemisk anaplastisk storcellslymfom (ALCL) och refraktär Hodgkins lymfom med Adcetris, som är en anti-CD30 kombinerad med en antitubulinagent (brentuximab vedotin). Trots att de flesta psoriasispatienter ska behandlas utan de dyra biologiska läkemedlen, utvecklas för tillfället ett flertal nya biologiska läkemedel för psoriasis, t.ex. anti-IL22 mAb. Vid sidan av dessa utvecklas också s.k. "small molecule drugs" som tas oralt. Till dessa hör ett Januskinashämmande (JAK) läkemedel (tofacitinib, Pfizer) och ett fosfodiesteras-4-hämmande läkemedel (apremilast, Celgene). Tofacitinib

godkändes i november 2012 av FDA (under namnet Xeljanz) för RA. Då JAK slås ut med tofacitinib, förhindrar man att det utvecklas receptorer för psoriasisassocierade cytokiner och med apremilast blockerar man syntesen av cytokiner.

Annamari Ranki
Hud- och allergikliniken
Hud- och allergisjukhuset
Hucs
Mejlsäsvägen 2
00250 Helsingfors

Bindning: Medlem i Independent Data Monitoring Committee (IDMC), Millennium, The Takeda Oncology Company (2012–2014).

Referenser

1. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts, *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1420–32.
2. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2:244–247, 1989.
3. Feldmann M, Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis, *Nature Reviews Immunology* 2, 364–371, 2002.
4. Tracey, Kevin J.; Fong, Yuman; Hesse, David G.; Manogue, Kirk R.; Lee, Annette T.; Kuo, George C.; Lowry, Stephen F.; Cerami, Anthony, Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia, *Nature*, 330: 662–664, 1987.
5. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayeb J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.*;36(12):1681–90, 1993.
6. Oh, CJ, Das, KM, Gottlieb AB, Treatment with anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions, *J Am Acad Dermatol.*, 42: 829–830, 2000.
7. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen SL, Infliximab combined with methotrexate as long-term treatment for erythrodermic psoriasis. *Arch Dermatol.*, 141(12):1607–10, 2005.
8. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guidelines management of urticaria, *Allergy* 2009; 64: 1427–1443
9. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):406–11.
10. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, Engert A, Goebeler M, Hofmann S, Hunzelmann N, Karhofer F, Kautz O, Lippert U, Niedermeier A, Nitschke M, Pflütze M, Reiser M, Rose C, Schmidt E, Shimanovich I, Sticherling M, Wolff-Franke S. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases, *J Dtsch Dermatol Ges.*;6(5):366–73, 2008.
11. Lunardon L, Tsai KJ, Probert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, Tsai DE, Payne AS, Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 51 patients. *Arch Dermatol*. 2012 Sep 1;148(9):1031–6.
12. Topalian et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *N Engl J Med*. 2012 ;366(26):2443–54.
13. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*;42(8):1014–30, 2006.

14. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* ;366(13):1190–9, 2012.
15. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG et al, Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis, *N Engl J Med* 366: 1181–9, 2012.
16. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB., Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Feb 21.
17. Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris, EDF Guideline, http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_on_psoriasis-version1b-2009-10-.pdf
18. Mrowietz U, et al., Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus *Arch Dermatol Res.*;303(1):1–10, 2011.
19. Duvic M, Reddy SA, Pinter-Brown L, Korman NJ, Zic J, Kennedy DA, Lorenz J, Sievers EL, Kim YH. A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders., *Clin Cancer Res.*;15(19):6217–24, 2009.
20. Deng C, Pan B, O'Connor OA, Brentuximab vedotin, *Clin Cancer Res* 19 (1):22–7, 2013.
21. Higgs BW, Liu Z, White B, Zhu W, White WI, Morehouse C, Brohawn P, Kiener PA, Richman L, Fiorentino D, Greenberg SA, Jallal B, Yao Y. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.*, 70(11):2029–36, 2011.
22. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14):3720–32, 2011. Review.
23. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *M Engl J Med* 363: 711–23, 2010.
24. Slipicevic A, och Herlyn M, Narrowing the knowledge gaps for melanoma, *Ups J Med Sci*, 117:237–243, 2012.
24. Slipicevic A, och Herlyn M, Narrowing the knowledge gaps for melanoma, *Ups J Med Sci*, 117:237–243, 2012.
25. Hwang WYK, Foote J, Immunogenicity of engineered antibodies, *Methods* 36: 3–10, 2005.
26. Alduaij W och Illidge T, The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: are we making progress ? *Blood* 17, 117: 2993–3001, 2011.
27. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L., Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.*;164(5):1091–6, 2011

Summary

Monoclonal antibodies in dermatological therapy

Targeted therapy is today's slogan. Monoclonal antibodies (mAb) which bind to cell-membrane receptors or growth factors have proven the most successful drugs. Rituximab (anti-CD20) is used locally to treat cutaneous B-cell lymphomas and also severe autoimmune blistering diseases. The largest group of dermatological patients treated with biological drugs comprises patients with moderate to severe psoriasis treated with anti-TNF and anti-IL12/23 mAbs currently. This treatment has enabled many to return to work. In autoinflammatory diseases, anti-IL-1 β mAb, in turn, has proven effective. Although biological drugs are expensive, ca. 15 000 €/patient/year, currently some 300 new mAb are in clinical development.

Hudläkarna kan hjälpa allt fler

– Förr hette det att det är bra att vara hudläkare. Patienterna kommer alltid tillbaka, för de blir aldrig bra, säger Lars Förström, som var administrativ biträdande överläkare vid Hudkliniken i Helsingfors fram till pensioneringen 1993. Men väldigt mycket har hänt, framför allt när det gäller behandlingsmöjligheter. Bakom framstegen ligger intensiv forskning.

När han talar om sin tid som ung läkare nämner han tinkturer som skulle skakas, tjärsalvor, fjällupplösande salvor, anthralinsalvor för psoriasis, svaga kortisonsalvor.

– Men där tog det slut. Allt som man nu har tillgång till har kommit senare, säger han.

– Om vi till exempel tar mitt gamla älsklingsämne, ungdomsfinnar eller acne, så hade vi förr egentligen bara uttorkande mixturer och ljusbehandling att ta till. Sedan kom A-vitaminsyra-preparat som var till lite hjälp, men först mot slutet av 1980-talet kom de invärtes retinoiderna, som är besläktade med A-vitamin, och innebar en otrolig förändring i behandlingen av de svåraste fallen med cystiska förändringar, som inget annat hade bitit på.

Problem med acne inspirerade

Hans egen ungdomsacne var en orsak till att han specialiserade sig på dermatologi.

– Dessutom var det lätt att få en tjänst på Hudkliniken på 1960-talet, medan de som valde inre medicin kunde få vänta flera år.

Att bondpojken från Tenala över huvud taget valde läkaryrket berodde mer eller mindre på en slump. Under gymnasietiden i Ekenäs hade han en klasskamrat vars två bröder studerade medicin.

– Det gjorde mig väldigt intresserad.

När han väl kom in på dermatologi tyckte han att diagnostik var spännande.

– Huden är kroppens största organ och väger 4 kg. Ytan är 1,5–2 kvadratmeter och antalet hudsjukdomar ca 300 – för att inte tala om alla varianter.

USA-år gav bra start

Ombedd att nämna höjdpunkter under sina yrkesverksamma år börjar han med tiden som ASLA-Fulbright-stipendiat vid Mayo-kliniken i Rochester, Minnesota läsåret 1973–74, där han finslipade specialistutbildningen.

– Det var en väldigt spännande tid och där fanns en entusiasm som man kände redan i hissen.

Mayo-kliniken är ett känt forskningsinstitut och kliniskt sjukhus uppkallat efter bröderna Charles och William Mayo, som grundade det efter en tornado 1883. Dit kom sällsynta fall från hela världen, vilket gav bra erfarenhet.

I dag präglas hela staden av kliniken, som till och med äger taxi och flyg, säger Förström.

På 1970-talet trodde man att prostaglandiner kunde fungera som inflammationsindikatorer och att man den vägen skulle kunna förbättra differentialdiagnostiken. Själv studerade Förström prostaglandiner till exempel i svett, vilket inte hade gjorts tidigare.

Forskningen infriade inte förhoppningarna om bättre diagnostik, men Lars Förström hade tid att forska på heltid och skrev flera vetenskapliga artiklar. Dessutom fick han vänner för livet. Ännu i somras kom en kollega från Mayo-kliniken på besök och laboranten, som hjälpte honom med forskningsarbetet, hör fortfarande av sig med brev nästan varje vecka.

Sjukhusbygge

Ett ögonblick han aldrig glömmer var när det nya Hud- och allergisjukhuset stod klart år 1992 och han, som han själv uttrycker saken, "kunde promenera in och se hur det blev".

Efter året i USA utnämndes han till professor vid Uleåborgs universitet, men återvände till Helsingfors och utsågs till administrativ biträdande överläkare på Hudkliniken vid Unionsgatan. I den egenskapen blev han en av de drivande krafterna när planerna på en fusion mellan Hudkliniken och det gamla Allergisjukhuset småningom skulle förverkligas.

– Ett stort företag och inte alldeles enkelt, säger han diplomatiskt.

Man skulle inte bara bygga ut det tidigare Allergisjukhuset utan också genomföra en sammanslagning av två självständiga enheter, som dittills haft egna chefer, rutiner och inriktningar.

– Alla avdelningar ville ha stora tilläggsutrymmen, så om de fått sin vilja igenom hade det blivit ett mammutsjukhus!

Det dåvarande Allergisjukhuset på Mejlansbacken hade uppförts i början av 1960-talet och var inte vilket sjukhus som helst, för det hade en unik tillkomsthistoria. Pionjären på allergiska sjukdomar i Finland, överläkaren Zaida Eriksson-Lihr, hade lyckats få donationer från hela världen för bygget.

Zaida Eriksson-Lihr var en driftig barnläkare som blivit en internationellt erkänd allergiforskare och det var på hennes initiativ stiftelsen för allergiforskning grundades i Finland år 1946. Ett första allergisjukhus öppnades på Drumsö gård, men med ett nytt hus i Mejlans fick Finland sitt första moderna allergisjukhus.

Eriksson-Lihr fick med tiden professorstitel för sina insatser, satt med i stadsstyrelsen där hon kunde tala för sin sak, och har också fått en gata uppkallad efter sig: Zaidagatan, den lilla vägen nedanför Hud- och allergisjukhuset som nästan löper parallellt med Paciusgatan.



Foto: Karl Vilhjálmsson

Inför fusionen mellan Hudkliniken och Allergisjukhuset, som sedan 1970 var en del av Helsingfors universitetssentral-sjukhus, trodde man att det skulle räcka med en utbyggnad, men Förström säger att huset var så billigt byggt att man i praktiken måste bygga om alltsammans.

Staden ställde många krav. Huset fick inte bli för högt och inte för brett.

– Så vi fick lov att spränga in oss i berget och utvidgningen blev varken enkel eller billig, säger han. Men ett bra sjukhus blev det!

Som professor Kimmo Mustakallios parhäst hade han en central roll i den arbetsgrupp, som genomförde projektet och lite motvilligt medger han att det var en utmanande tid.

– En sammanslagning är aldrig smärtfri. Det fanns många viljor – och en av dem var väl min...

Projektets fördelar var ändå många.

– Många hudsjukdomar har en allergisk bakgrund.

Resurserna kunde nu utnyttjas bättre. Två allergilaboratorier slogs till exempel

ihop och hudläkarna och -forskarna fick tillgång till det immunologiska laboratorium som tidigare bara hade betjänat Allergisjukhuset.

Nya test

Ett skede i karriären som Förström med glädje ser tillbaka på är det arbete för nya test för kontaktallergier, som han en tid bistod professor Veikko Pirilä med vid Institutet för arbetshygien.

– För min del tog samarbetet tidigt slut då jag fick andra uppgifter, men Pirilä fortsatte och resultatet blev Finn Chamber-testen, som blivit en världsprodukt. Jag är stolt att jag fick vara med en bit på vägen.

Testet innebar nämligen stora förbättringar.

– Tidigare användes vanliga lappar som impregnerades med allergener. Lapparnas storlek och mängden allergener varierade från laboratorium till laboratorium, så man kunde aldrig jämföra resultaten.

Kontakteksem, och framför allt arbetsbetingade eksem, har intresserat

▲ Det är på behandlingssidan de största förändringarna har skett, säger Lars Förström, som i årtal var administrativ biträdande överläkare på Hudkliniken i Helsingfors.

Lars Förström mycket. Han fungerade också som chef för Hudkliniken allergilaboratorium vid sidan av sina administrativa uppgifter.

Dessutom hade han privat praktik under hela sin tid som yrkesverksam läkare.

– Jag tyckte om kontakten med patienter. Det blev en motpol till allt administrativt jobb.

Nya rön har ändrat gamla rekommendationer

Lars Förström är en erfaren dermatolog med över 160 publikationer på meritlistan och han var länge en förgrundsgestalt i Finlands dermatologförening. När vi träffas för intervju i det trivsamma hemmet i Sökö en solig vårdag är han en vänlig och avslappnad samtalspartner.

Nu kan han le åt många gamla rekommendationer. Ännu för ett par decennier sedan avrådde man till exempel unga astmapatienter från att rida, skaffa hund eller marsvin.

– Senare har jag märkt att samma människor blivit hästkötare eller äger ridstallar, så det var nog dåliga råd.

Ett annat område som utvecklats starkt är forskningen i arbetsrelaterade allergier.

– Förr kände man bara till några få, men i dag produceras allt fler ämnen som framkallar allergier, inte minst plastföreningar och tvåkomponentslim. Gummiallergierna har också ökat mycket. I Finland hittade vi de första fallen av kontakturtikarier – nässelutslag – hos operationssköterskor som använde skyddshandskar och blev först i världen att publicera rönen.

Människor exponeras för allt fler substanser, både i arbetslivet och privat,

▼ Dermatologen Lars Förström har en påfallande fräsch färg. – Jag solar faktiskt aldrig, men har mycket pigment i huden och har aldrig någonsin bränt mig.

konstaterar han. Att hitta allergenen bakom en reaktion är ofta rena detektivjobbet. Förström konstaterar till exempel att parfymer, som rätt ofta orsakar överkänslighet, kan innehålla flera hundra komponenter. Ber man tillverkaren lista innehållet blir svaret att det är hemligt.

– Men plötsligt kan samma person få en reaktion av en vanlig hudkräm, där samma komponent ingår.

Han ser trots allt positivt på utvecklingen.

– Inom dermatologin och allergologin är Finland ett av de ledande länderna i världen, hävdar han, och i gott sällskap med övriga nordiska länder och de bättre klinikerna i USA och Kanada.

Han påpekar också att diagnostiken hela tiden förfinas och att behandlingarna blivit dramatiskt mycket bättre.

I dag har dermatologer verktyg som Förström som ung läkare inte ens kunde drömma om!

Text: Mardy Lindqvist

Profil

Lars Förström blev medicine och kirurgie doktor 1967, var docent i dermatologi och venerologi vid Helsingfors universitet 1970–93 och verkade som Hudklinikens administrativa biträdande överläkare till 1993. Har även varit ordinarie professor i Uleåborg och Åbo, samt sakkunnig vid Medicinalstyrelsen och Försäkringsdomstolen. Familjen består av hustru Ulla, tre barn samt barnbarn och barnbarnsbarn. Fritiden fylls med gymbesök, promenader, litteratur, teater och trädgårdsspyssel. Varje vinter tillbringas några veckor på Kanarieöarna.

Motto: Carpe diem

Foto: Karl Vilhjálmsson





Tiina Karonen

Klinisk farmakologi
Helsingfors universitet

Disputation 14.12.2012
Helsingfors universitet

**Hur CYP-hämmare
påverkar farmakokinetiken
för montelukast och
zafirlukast**

Leukotrienreceptorantagonisterna montelukast och zafirlukast har använts för behandling av astma och allergisk rinit i över femton år. På den tiden då de utvecklades fanns det inga regulatoriska anvisningar för studier av läkemedelsinteraktioner. Kunskapen om deras metabolism var baserad på in vitro-studier, där biotransformationen av montelukast och zafirlukast främst var katalyserade av cytokromerna P 450 (CYP) 2C9 och CYP3A4. Följaktligen har förståelsen för CYP-enzymernas betydelse för läkemedelsmetabolismen ökat avsevärt och CYP2C8-enzymets roll blivit identifierad.

Både montelukast och zafirlukast är starka hämmare av CYP2C8 in vitro, men ingendera substansen har uppvisat hämmande effekt på CYP2C8 in vivo. I en kristallografisk studie visade sig montelukast passa in väl i det aktiva centret i CYP2C8-enzymet. Dessa observationer resulterade i närmare forskning kring vilken roll CYP2C8 och CYP3A4 spelar i människans montelukastmetabolism och vilken roll CYP2C9 och CYP3A4 har för människans zafirlukastmetabolism.

Fyra randomiserade, placebokontrollerade crossoverstudier av läkemedelsinteraktioner med friska volontärer genomfördes. CYP2C8-hämmaren gemfibrozil genererade en fyrfaldig ökning i plasmats kurva för läkemedelshalt och tid (AUC) för montelukast och nästan blockerade bildningen av dess huvudsakliga metabolit M4. CYP3A4-hämmaren itrakonazol hade ingen effekt på den totala elimineringen av montelukast. CYP2C9-hämmaren flukonazol resulterade i en 1,6-faldig ökning av AUC för zafirlukast, medan inhibition av CYP2C8 eller CYP3A4 inte påverkade farmakokinetiken för zafirlukast.

Resultaten illustrerade rutterna för biotransformationen av montelukast och zafirlukast i människan. CYP2C8 är ansvarigt för cirka 80 procent av montelukastmetabolismen, medan CYP3A4 inte har någon betydande roll. CYP2C9 är det huvudsakliga enzymet i zafirlukastmetabolismen i människan. Samtidig användning av CYP2C8-hämmare och montelukast samt CYP2C9-hämmare och zafirlukast kan öka risken för biverkningar relaterade till läkemedelkoncentrationer. I studier av läkemedelsinteraktioner ska modellsubstraten vara både sensitiva och relativt riskfria: att döma av dessa resultat är montelukast en lovande kandidat som modellsubstrat för CYP2C8.

Resultaten understryker också vikten av studier kring läkemedelsinteraktioner och regulatoriska anvisningar för dem. Speciellt läkemedelsmetabolism som har utvecklats innan anvisningarna getts kan vara bristfälligt karakteriserade, och det kan lämna utrymme för oidentifierade CYP-medierade interaktioner.



Marie Lundberg

Helsingfors universitet
Institutionen för klinisk medicin
Avdelningen för
öron-, näs- och halssjukdomar

Disputation 1.2.2013

Transformerande tillväxtfaktorn $\beta 1$:s genotyp, 16-uttryck samt behandlingsresultat vid skivepitelcancer i huvud och hals

Cancer i huvud- och halsregionen (HNSCC) är en heterogen grupp cancertyper, som främst utgår från skivepitetelet i de övre luftvägarna. I Finland diagnostiseras ca 700 fall årligen. I många västländer är incidensen nedåtgående, vilket antas bero på minskad användning av tobak och alkohol. Detta gäller dock inte orofarynxcancer (OPSCC), där incidensen ökar parallellt med en ökad andel infektioner med humant papillomvirus typ 16 och 18, det vill säga den tredje stora riskfaktorn.

Trots att man gjort framsteg inom behandlingen är femårsöverlevnaden fortfarande endast 66 procent, och i vissa patientgrupper så låg som 34 procent. För närvarande finns det inga molekyllära markörer i klinisk användning, som kunde förutse överlevnad eller hjälpa vid optimering av individuell behandling. I avhandlingen undersöktes i prediktivt avseende de molekyllära markörerna p16, vilket är en surrogatmarkör för infektion med HPV, den epidermala tillväxtfaktorreceptorn EGFR och den nukleära

polymorfismen rs1800470 i genen för den transformerande tillväxtfaktorn $\beta 1$ (TGFB1). Denna polymorfism påverkar halten av cytokinen TGF $\beta 1$, som är avgörande för cellproliferation, immunmodulering, sårhäkning och för att upprätthålla cancerstamceller. Cytokinen har också förknippats med minskad grad mukositis, som är den vanligaste och för behandlingsförloppet mest avgörande, akuta biverkningen vid kemoradioterapi av HNSCC. Vi analyserade också incidensutvecklingen av orofarynxcancer i Finland och dess korrelation med prevalensen av p16-överuttryckande HNSCC.

DNA från leukocyter av 175 konsekutiva HNSCC-patienter genotypades för TGFB1 rs1800470 med PCR. Deras p16- och EGFR-uttryck bestämdes med immunhistokemi. Alla resultat korrelerades med kliniska och histopatologiska karakteristika. Det finländska cancerregistret tillhandahöll incidensuppgifter.

Den åldersstandardiserade OPSCC-incidensen ökade i Finland, likaså proportionen HNSCC som överuttryckte p16. OPSCC-patienter vars tumörer överuttryckte p16 hade en förbättrad överlevnad, men något samband mellan EGFR-uttryck och överlevnad kunde inte påvisas.

OPSCC-patienter som bar på variantallelen av TGFB1 rs1800470 hade signifikant bättre överlevnad än patienter med normalallelen. Detsamma gällde för patienter som behandlats med kemoradioterapi. Fenomenen förklaras varken av att dessa patienter skulle ha haft akut mukositis i lägre grad eller av att behandlingstiden var kortare. Den förbättrade överlevnaden var oberoende av p16- och EGFR-uttryck, även om patienter som bar på TGFB1-variantallelen hade p16-positiva tumörer i en aning högre grad.

Polymorfismen TGFB1 rs1800470 är en potentiell självständig ny prognostisk markör som eventuellt, i kombination med p16-uttryck, kan användas för att förutse förbättrad respons vid behandling av HNSCC med kemoradioterapi.



Linda Mustelin

Hjelt-institutet
Institutionen för klinisk medicin

Disputation 17.11.2012
Helsingfors universitet

**Obesity, physical activity and
cardiorespiratory fitness
in young adulthood:
Studies in Finnish twins
(Fetma, fysisk aktivitet och
kondition hos unga vuxna:
Studier av finländska tvillingar)**

Bakgrund: Övervikt och fetma hör till de största folkhälsoproblemen i västvärlden, och brist på motion är en viktig riskfaktor för fetma och fetmarelaterade komplikationer. Både ärftliga och omgivningsbetingade faktorer påverkar såväl kroppsvikt som motionsbeteende och fysisk kondition. Det har däremot varit oklart i vilken mån sambanden mellan fetma, fysisk aktivitet och kondition beror på arvsfaktorer respektive omgivningsfaktorer.

Syften: Att undersöka arvsfaktorernas och omgivningsfaktorernas relativa inverkan på kroppsmasseindex (BMI), midjeomfång, fysisk aktivitet och aerob kondition, att undersöka huruvida fysisk aktivitet modifierar arvsfaktorernas relativa inverkan på BMI och midjeomfång och att undersöka hur fetma påverkar syreupptagningsförmågan och uttrycket av gener kopplade till mitokondriernas energiproduktion hos unga vuxna tvillingar.

Deltagare: 1 294 tvillingar födda 1983–1987 (FinnTwin12-kohorten); 4 798 tvillingar födda 1975–1979

(FinnTwin16-kohorten); två subsample av FinnTwin16-kohorten: det ena innefattande 24 enäggstvillingpar, av vilka cirka hälften med en betydande skillnad i kroppsvikt inom paret, det andra innefattande 152 enäggs- och tvåäggstvillingpar som valts ut så att de representerade en bred skala av skillnader i kroppsvikt inom paren.

Mätningar: Kohorterna: Självrapportering av längd, vikt och midjeomfång, motionsindex beräknat utifrån självrapporterad motionsintensitet och träningsvolym och mätning av fysisk aktivitet med Baecke Questionnaire. Subsamplen: Mätning av längd, vikt och midjeomfång samt av kroppssammansättning, insulinkänslighet och syreupptagningsförmåga och analys av genuttryck i fettvävnaden.

Resultat: Fysisk aktivitet minskade arvsfaktorernas inverkan på BMI och midjeomfång. Såväl sambandet mellan motion och syreupptagningsförmåga som det omvända sambandet mellan motion och fetma berodde till stor del på genetiska faktorer. Genetiska faktorer förklarade också 41–64 procent av skillnaderna i fysisk aktivitet mellan individerna. Fetma var associerad med sänkt syreupptagningsförmåga och nedsatt genuttryck av gener kopplade till mitokondriefunktionen i fettvävnaden.

Slutsatser: Arvsfaktorerna har mindre effekt på kroppsvikt och midjeomfång hos fysiskt aktiva individer jämfört med sådana som inte motionerar, vilket tyder på en genomgivningsinteraktion mellan fysisk aktivitet och de gener som disponerar för fetma. Följaktligen gynnar regelbunden motion i detta avseende mest de personer som har stor genetisk risk för att utveckla fetma. Genetiska faktorer påverkar både motionsvanor, fysisk kondition och fetma och ligger bakom en betydande del av sambanden mellan dessa. Övervikt förorsakar försämrade syreupptagningsförmåga och nedsatt funktion i gener förknippade med mitokondriernas energiproduktion.



Kjell Nikus

Tammerfors universitet
Medicinska fakulteten
Tammerfors universitetssjukhus
Hjärtcenter

Disputation 23.11.2012
Tammerfors universitet

**12-avlednings-EKG vid
akut koronarsyndrom: samband
med koronarangiografifynd och
prognos**

Augustus Desiré Waller, som verkade i London, publicerade 1887 det första elektrokardiogrammet registrerat på en människa i the Journal of Physiology. Själva termen EKG (elektrokardiogram) lanserades av Willem Einthoven i Holland 1903; han införde begreppen P, Q, R, S, T för att beteckna de olika komponenterna i EKG. År 1912 introducerade han EKG-avledningarna I, II och III. Frank N. Wilson, som var verksam i Ann Arbor, Michigan, kompletterade med EKG-avledningarna aVR, aVL och aVF och i slutet på 1930-talet började man använda 12-avlednings-EKG, som fortfarande är standard. Den första finländska EKG-artikeln publicerades av Robert Tigerstedt 1914, och 1932 publicerade Finska Läkaresällskapets Handlingar en artikel om EKG vid koronartrombos av Wilhelm Stockmann.

Mitt eget intresse för EKG-forskning väcktes på 1980-talet och jag publicerade 1990 en artikel om akut kammarflimmer vid hjärtinfarkt i Finska

Läkaresällskapets Handlingar tillsammans med Magnus Lindroos. Sedan snart femton år tillbaka samarbetar jag med professor Samuel Sclarovsky från Israel kring ämnet EKG vid akut hjärtmuskelischemi. I och med den allt aktivare invasiva behandlingen av akut koronarsyndrom har EKG fått större betydelse som hjälpmedel vid diagnostik och riskbedömning de senaste åren.

Tidigare studier har visat att ST-sänkning i EKG försämrar prognosen vid akut koronarsyndrom. I min doktorsavhandling har jag främst undersökt ett specifikt EKG-fynd med utbredda ST-sänkningar, maximalt i avledningarna V4–V5, med inverterade T-vågor samt ST-höjning i avledning aVR. Professor Sclarovsky har infört benämningen circumferentiell subendokardiell ischemi (CSI) för detta EKG-fynd; benämningen global ischemi har också kommit att användas. Ett delarbete i avhandlingen visade att man hos nästan varannan patient, som uppvisade dessa EKG-förändringar övergående i samband med vilosmärta, kunde konstatera en utfallsvariabel (död, reinfarkt, instabil angina, återupplivning p.g.a. hjärtstopp eller stroke) under uppföljningstiden på litet under ett år. Dessutom fanns det ett starkt samband mellan EKG-fyndet och svår kranskärlssjukdom, främst huvudstamsstenos i kranskärlsröntgen. En annan studie visade att EKG-fyndet förekom hos 8 procent av 1 188 patienter med akut koronarsjukdom, som intagits på ett universitetssjukhus.

Det är viktigt att känna igen EKG-fyndet vid global ischemi eftersom det ofta är associerat till svår kranskärlssjukdom. Det är också viktigt att kombinera den information man får från EKG med patientens symtom och kliniska fynd. Hos patienter med global ischemi i EKG i kombination med kliniska tecken på nedsatt vänsterkammarfunktion, såsom lågt blodtryck, andnöd eller dålig syresättning, bör behandlingen likställas med ST-höjningsinfarkt. Kranskärlsröntgen med påföljande ballongvidgning eller bypassoperation bör utföras snarast möjligt. Man bör dock komma ihåg att

liknande EKG-förändringar kan förekomma mer eller mindre konstant hos patienter med organisk hjärtsjukdom, såsom aortaklaffstenos, också utan kranskärlssjukdom. Det är viktigt att jämföra med eventuella tidigare EKG-undersökningar då man handlägger patienter med akut koronarsyndrom och utbredda ST-sänkningar.



Lina Udd-Granat

Peutz-Jeghers polypos och
tumörsuppressorn LKB1

Institutionen för biomedicin
Institutionen för bioteknik

Disputation 9.11.2012
Helsingfors universitet

Peutz-Jeghers syndrom är en ärftlig sjukdom som karakteriseras av benägenhet för att utveckla cancer samt förekomst av pigmentfläckar på huden och ett slags godartade tumörer, polyper, i mag-tarmkanalen. Mutationer i genen för kinasenzymet LKB1 leder till Peutz-Jeghers syndrom. Avhandlingsarbetet undersökte de molekylära funktionerna hos LKB1, observerade uppkomsten av tumörer vid bortfall av LKB1 och omfattade olika ingrepp i denna process. Syftet var att bättre kunna förstå Peutz-Jeghers syndrom och andra LKB1-relaterade tumörmekanismer. Främst arbetade vi med LKB1-knockutmusmodellen, men också till en del med Peutz-Jeghers-patienter och patientvävnadsmaterial.

I den första delstudien (I) undersökte vi vilka proteiner förutom AMPK som kan fosforyleras av LKB1 och fann att dessa är kinasenzym med strukturell likhet med AMPK. I den andra delstudien (II) undersökte vi vilken betydelse proteinet cyclooxygenas-2 har för utvecklingen av polyper vid Peutz-Jeghers syndrom. Vi fann bland annat att man kan minska polypernas tillväxt genom att behandla dem med cyclooxygenashämmaren celecoxib. I

den tredje delstudien (III) studerade vi polypernas epitel. Vi fann att magkörtelcellerna inte klarar av att differentiera sig normalt och att bristfällig celldifferentiering i magslemhinnan kunde observeras tidigare än andra tecken på polyputveckling. Slutligen, i delstudie IV, undersökte vi hur carcinogenet MNU påverkar polyposen och fann att uppkomsten av nya polyper märkbart ökar om slemhinnan utsätts för carcinogen. Den här effekten förekom separat från den COX-2-relaterade mekanismen: Antalet nya polyper ökade framför storleken på polyperna och cyclooxygenas-hämmare hade inte längre någon märkbar effekt på polypbildningen.

Sammantaget har resultaten gett ledtrådar till sättet på vilket LKB1 motverkar tumörbildning: i delstudie I beträffande molekylnivån och i de övriga studierna i fråga om uppkomsten och utvecklingen av polyper vid Peutz-Jeghers syndrom. Resultaten från delstudie III tyder på att slemhinneytan, det vill säga epitelet, aktivt deltar i uppkomsten av polyper, medan resultaten från studierna II och IV visar på att polyperna utvecklas genom samarbete mellan många faktorer, av vilka COX-2 är en, även om reducerad LKB1-funktion ger Peutz-Jeghers-polyperna deras karaktäristiska drag. I sin helhet bidrar resultaten till ökad förståelse för mekanismerna bakom Peutz-Jeghers syndrom, och eventuellt även till att finna helt nya, molekylbaserade behandlingar för Peutz-Jeghers-polyper och andra LKB1-relaterade tumörer.



Märta Donner 1.6.1922–8.3.2013

Barnneurologen, professor Märta Maria Donner (f. 1.6.1922 i Helsingfors), pionjär inom barnneurologin i Finland, avled vid 90 års ålder i Helsingfors efter en långvarig sjukdom. En förebild är borta.

Märta var andra barnet av tre till neurologen, senare professorn och överläkaren Sven Donner och barnträdgårdsläraren Elsa Donner, f. Strengell. Fadern utvecklade den psykiatriska vården och omsorgen om personer med utvecklingsstörning. Han var också med om att grunda scoutrörelsen i Finland.

Efter att Märta Donner blivit student 1940 påbörjade hon sina medicinska studier. Under fortsättningskriget verkade hon som hjälpsyster i Ånislänna och som assistentläkare på Pälksaari krigssjukhus. Hon blev medicine licentiat 1948 och disputerade för doktorsgraden 1954. Några år senare blev hon specialist i barnsjukdomar 1958 och, som den första i Finland, specialist i barnneurologi 1967.

Märta Donner arbetade en tid på Diakonissanstaltens hem för utvecklingsstörda barn. Sedan följde den långvariga anställningen på Barnkliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus 1955–1977, med ett treårigt avbrott som avdelningsläkare vid centralsjukhuset i Kuopio.

Hon var barnrådgivningsläkare vid Helsingfors stad och konsulterande

barnneurolog vid Samfundet Folkhälsans habiliteringsavdelning, avdelningsläkare vid Norra Karels centralsjukhus och överläkare vid barnavdelningen på Västra Nylands kretssjukhus 1978–1985. Efter sin pensionering 1985 fortsatte hon som konsulterande barnneurolog på specialpolikliniken för muskelsjukdomar på Barnkliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus fram till 1986, barnavdelningen vid Västra Nylands kretssjukhus fram till 1992 och Barnmorskeinstitutet fram till 1988.

Märta Donner gjorde studieresor bl.a. till Sverige och Great Ormond Streets barnsjukhus i London och använde de nyvunna kunskaperna till att utveckla diagnostiken och vården inom barnneurologin. Som exempel kan nämnas att hon själv tolkade EEG-registreringar. Tillsammans med kollegerna Katarina Michelson och Anneli Ylinen utarbetade Märta Donner ett testningsförfarande för neurologisk bedömning av femåringar med tanke på MBD/ADHD som var avsett för barnrådgivningarna. Ett seminarium om CP med bl.a. Arvo Ylppö som deltagare ordnades 1961 på Märta Donners initiativ. Seminariet blev startskottet för CP-arbetet i Finland.

Hennes specialkompetens i epilepsi och medfödda muskelsjukdomar anlätades ofta. Hon intresserade sig också för fortskridande hjärnsjukdomar, missbildningar i centrala nervsystemet och MBD/ADHD.

Märta Donners vetenskapliga entusiasm, noggrannhet och omutliga sanningssökande ledde till ett stort antal gedigna publikationer vid sidan om den omfattande kliniska insatsen. Hon var docent i barnneurologi vid Helsingfors universitet 1971–1985 och beviljades professors värdighet 1986. En fond för unga forskare bär hennes namn.

Den för ett halvsekel sedan nya specialiteten barnneurologi var för Märta Donner medicinens krona; hon såg att den omfattar ingenting mindre än den mänskliga hjärnans utveckling – människan i vardande. I det nätverk av nordiska kolleger inom barnneurologin som uppstod var Märta Donner en central person. Kollegerna blev vänner och de träffades tillsammans med sina familjer för kombinerade möten och skid- eller skärgårdsemestrar.

Vid sidan om sina omfattande yrkesmässiga åtaganden var Märta Donner ivrig scout och hörde till de aktiva inom Amnesty Internationals läkargrupp. Hon rörde sig gärna ute i naturen med sin borderterrier och intresserade sig för fåglar samt svamp- och bärplockning. I sin ungdom seglade hon gärna och navigerade skickligt. Under somrarna vistades hon på sitt trivsamma Sommarbo vid Lindövikens i Bromarv, som stod öppet för släktingar och vänner. Där hölls också sommarläger för barn med diabetes.

Märta Donner var medlem av Finska Läkaresällskapets styrelse 1971–1972, sakkunnig i barnneurologiska frågor vid Medicinalstyrelsen 1972–1977 och arbetande medlem i Samfundet Folkhälsan 1975–1992.

Hon utsågs till hedersmedlem i Barnläkarföreningen i Finland, Nordiska neuropeidiatriska sällskapet, Föreningen för medicinsk genetik i Finland och Finska Läkaresällskapet. Märta Donner erhöll Finlands flickscoutunions förtjänsttecken i silver, Muskelhandikappförbundets förtjänsttecken i guld, Samfundets Folkhälsans förtjänsttecken i guld och 1986 Neurologiska stiftelsens 100-årsmedalj. Hon fick också utmärkelsetecken för sina insatser under kriget.

Märta Donner var innehavare av ett smycke som hade tillhört Finlands och Nordens första kvinnliga läkare, Rosina Heikel (17.3.1842–13.12.1929), som var den första kvinnliga medlemmen av Finska Läkaresällskapet.

Till sin natur var Märta modig, optimistisk, glad och ovanligt anspråkslös. Hennes sätt gentemot patienter och kolleger var alltid respektfullt och varmt. Hon hade ett fenomenalt gott minne för enskilda patienter. Yngre kolleger uppmuntrades och inspirerades av henne. Vid hennes pensionering samlades adepter för att fira henne. En av de närvarande sammanfattade hennes livsverk genom Tove Janssons *Det osynliga barnet*: Märta har gjort många barn synliga.

**Carina Wallgren-Pettersson,
Helena Pihko, Roger Byring,
Jaakko Ignatius, Leena Tuuteri,
Harriet och Henrik Forsius**

Skribenterna är kolleger och vänner till Märta Donner



Otto Wegelius
21.10.1920–4.4.2013

Professor Otto Wegelius, hedersledamot i Finska Läkaresällskapet, avled den 4 april lugnt och stilla på ett vårdhem i en ålder av 92 år. Han var född i Raumo, avlade studentexamen 1938, med.kand.-examen 1943, med.lic.-examen 1947 och doktorerade 1952 samt erhöll specialisträttigheter i inre medicin 1953 och i reumatologi 1980.

Otto Wegelius deltog i vinterkriget som frivillig och kom att lämna militärtjänsten först i december 1944. Han erhöll sanitetspremiärlöjtnants grad och tjänstgjorde bl.a. som stridsstafett och bataljonsläkare. Under vinterkriget deltog han i de svåra striderna vid Summa och under fortsättningskriget i Salla och Rukajärvi. Han dekorerades med Frihetskorset IV med svärd 1941.

Otto Wegelius kom att ägna största delen av sin läkargärning åt kliniskt arbete samt forskningsverksamhet inom inre medicin, i huvudsak vid HUCS IV medicinska klinik. Där tjänstgjorde han som assistentläkare, biträdande lärare, biträdande professor och slutligen som professor och överläkare 1971–1983. Han hade ett skarpt kliniskt öga och skötte sina patienter omsorgsfullt.

Otto Wegelius var överläkare vid försäkringsbolaget Pensions-Varma 1962–1985.

För Otto Wegelius var vården av reu-

masjuka och reumatologisk forskning centrala teman i hans verksamhet. Otto Wegelius var en drivande kraft bakom den reform som medförde att reumatopolikliniker och reumaavdelningar inrättades vid Finlands universitetscentralsjukhus och övriga centralsjukhus.

Ett stort projekt som Otto Wegelius lyckades genomföra med hjälp av främst Kristian Gestrin var den 1982 slutförda renoveringen av IV medicinska kliniken fastigheter vid Unionsgatan. Förutom nyrenoverade patientavdelningar och poliklinikutrymmen inrättades även ett välutrustat forskningslaboratorium.

Forskningsområden som Otto Wegelius främst ägnade sig åt var bindvävsforskning, klinisk reumatologi och amyloidos. Han arbetade som gästforskare bl.a. vid Rigshospitalet i Köpenhamn, Columbia University i New York, Adelaide University i Australien och Cape Town University i Sydafrika.

Vid grundandet av en svensk studielinje inom medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet gjorde Otto Wegelius en stor insats, liksom även vid inrättandet av en svenskspråkig professur i psykiatri.

Av Otto Wegelius talrika förtroendeuppdrag bör man nämna bl.a. ordförandeskap i Finska Läkaresällskapet, Inre medicinska föreningen och Reumatologföreningen. För sina insatser hyllades Otto Wegelius med många utmärkelser. Han var hedersmedlem i Finska Läkaresällskapet, Inre medicinska föreningen, Finlands, Sveriges och Norges reumatologföreningar, American College of Rheumatology och i Medicinarklubben Thorax.

Finska Läkaresällskapet instiftade år 1985 en fond för utdelning av Otto Wegelius pris i reumatologi.

Otto Wegelius hade en stark anknytning till Åland genom sin kära hustru Christina, f. Lundqvist. De hade ett sommarställe, Tuvskär på Järsö, som var en kär vistelseort, liksom även fritidsbostaden i Portugal. Hemmet i Esbo, Myntgård, är ett förtjusande ställe där många gäster fått uppleva utsökt gästfrihet i en vacker miljö.

Otto Wegelius gav ut böckerna "Slumpens vägar" (1998) och "Slum-

pens skördar" (2008), där författaren förutom det självbiografiska inslaget ger sin syn på händelser och stridsfrågor under sin karriär. I diktsamlingen "Vemod" (2008) ingår finstämda dikter.

Otto Wegelius sista år fördrystades av en total dövhet.

Otto Wegelius var en stark personlighet som aldrig tvekade att kämpa för det som han upplevde som rätt. Vänner och nära medarbetare stödde han alltid helhjärtat; mot meningsmotståndare kunde han uppträda med skärpa.

Devisen "Stark ström går med egna vågor genom havet" karaktäriserar väl denna bortgångne förkämpe för inre medicin, reumatologi och medicin på svenska i vårt land.

Otto Wegelius sörjes av sonen Fred med familj, system Maria Malmström med familj, brorsbarn med familjer, övrig släkt, vänner och medarbetare.

Claes Friman

Tidigare överläkare Hucs Reumaklinik

Yrjö T. Konttinen

Professor i inre medicin



Marianne Saanila

Substantivets många former

För den som har svenska som modersmål kommer genusfrågan när det gäller substantiv i regel så att säga med modersmjölken. Det som däremot kan vara knepigare är böjningen i plural, i synnerhet om substantivet har främmande ursprung. Språksamt tar här upp vissa riktlinjer för substantivböjningen i plural. En tumregel är att utgå från ett ord i varje kategori som man är absolut säker på och jämföra med det ord man står tvekan inför.

Det traditionella mönstret för de fyra första deklinationerna med s.k. **en-ord** (utrum) och de två återstående med s.k. **ett-ord** (neutrum) ser ut så här:

1 flick/a	-or	
2 pojk/e, bil	-ar	
3 metod	-er	(banan, fobi, nivå, revy)
4 sko	-r	(bastu, sambo, studio, tå, video)
5 äpple-	-n	(knä, party, schampo, spö, tabu, tema, vittne, yttrande)
6 hus	=	(agens, aneurysm, genom, graft, nummer, status; ordförande, studerande; bergsråd)

För samtliga deklinationer finns givetvis undantag, men avsikten är här att visa på grundprinciperna. För flertalet ord har man hjälp av **Svenska Akademiens ordlista** (SAOL), men för en del av de specifikt medicinska substantiven brukar Lindskogs **Medicinsk terminologi** vara ett bra hjälpmedel.

De två första paradigmerna orsakar sällan bryderi, det är egentligen först det tredje böjningsmönstret som kräver en kommentar. Hit hör nämligen många en-ord av främmande ursprung, de kännetecknas ofta av tryck på ett senare led. Men också hos ett flertal ett-ord finns pluraländelsen -er, bl.a. flera av medicinskt intresse: *enzym, hormon, protein, vitamin och östrogen*. – Hos gamla svenska ord förekommer ofta omljud: *böcker, händer, tänder*.

Den fjärde deklinationen med en-ord är rätt liten. Dess pluraländelse är dessvärre ett sorgebarn i allmänspråket. I massmedierna hör och ser man nämligen alltför ofta att substantiv som slutar på annan vokal än -a eller -e får pluraländelsen -n. Men det är alltså fullständigt otänkbart att man i svenskan skulle ha samma ändelse i bestämd form singular och obestämd form plural, t.ex. "den finska bastun" och "alla finska $\dagger$ bastun". Särskilt i ungdomsspråket av idag är pluraländelsen -n ett modedefenomen som å det bestämdaste bör nedmuntras.

Den deklination som däremot har -n i plural är den femte som består av **ett-ord**. Den är den magraste även om den omfattar substantiv av både svenskt och främmande ursprung som av exemplet framgår. Av ett visst intresse är här substantiv som betecknar människor, de är i regel en-ord. Men exempelvis de personbetecknande neutrerna *vittne, fyllo, hembitråde, mähä* och *pucko* ingår i denna kategori.

Till den sjätte deklinationen hör en mängd sinsemellan mycket olika substantiv. Av exemplen finns inte *aneurysm* och *graft* i SAOL, och *status* är neutrum enbart inom medicinen. Det som kan verka förvirrande är att ord som slutar på -ande finns i både deklination 5 och 6. Förklaringen är att personbetecknande en-ord på -ande alltid saknar ändelse i obestämd plural.

Många medicinare har en gedigen bakgrund med avseende på latinets substantivparadigm. Men inom modern svenska försöker man anpassa de latinska orden till svenskans mönster, och det kan därför uppstå en viss osäkerhet om plural vid substantivändelser på -eum, -ium, -um och -us i singular. Neutrer som *jubileum, lyceum* och *museum* hör till allmänspråket och utgör bra exempel på en försvenskad plural på -er. Det är dessutom värt att notera att ord från latinet aldrig har accenttecken och att svenskan inte skyr två likadana vokaler efter varandra, jfr leende. Också substantiv på -ium får -er i plural: *akvarium, kranium, stadium, stipendium* och *studium*. Hit hör också det något kontroversiella medium. Av okänd orsak vill många här behålla en latinsk ändelse i plural och vill inte använda språkvårdens rekommendation *massmedier* eller *sociala medier*. Så länge man håller tungan rätt i munnen och inte tror att "media" är singular går det förstås bra. Problemen börjar när man i så fall behöver använda bestämd form plural.

I modern svenska böjs *centrum* i plural som "hus" även om latinsk plural centra också förekommer. Till samma grupp hör t.ex. *faktum, plenum, serum* och *visum*. Det som är ett problem även i den här gruppen är att latinets plural (fakta) av många uppfattas som singular och böjs som "flicka". Samma öde drabbar tyvärr alltför ofta *data*, som alltid är pluralt och motsvaras av ordet "uppgifter". Kategorin har ytterligare substantiv som är stadda i förändring, som *antibiotikum* och *narkotikum*. Bägge kan böjas antingen som "hus" i plural eller med latinets plural -a. Samtidigt har såväl *antibiotika* som *narkotika* etablerat sig i singular så att de i bestämd form (*antibiotikan, narkotikan*) betecknar ett slags kollektiv singular, jfr även *cytostatika* och *psykofarmaka*.

Till den sista gruppen hör substantiv som *modus, nevus, opus, ulkus* och *virus*. Samtliga har samma form i singular och plural i modern svenska.

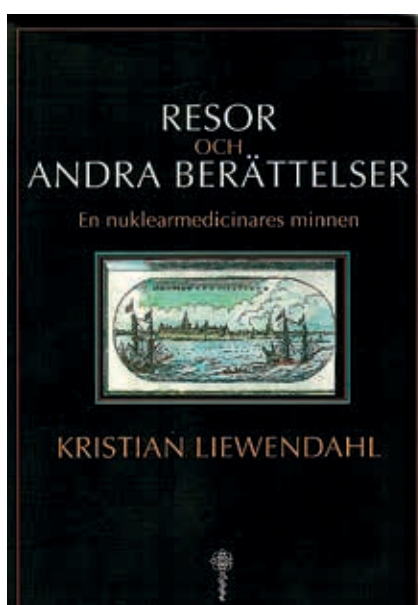
marianne.saanila@parnet.fi

Kristian Liewendahl:

Resor och andra berättelser – En nuklearmedicinares minnen

Finska Läkaresällskapets mångåriga ledamot Kristian Liewendahl har med sin forskning och sina långvariga engagemang i internationella organisationer deltagit i utformningen av nuklearmedicinen som en klinisk specialitet. Nuklearmedicinen uppstod vid tiden för andra världskriget och betraktas som en del av den moderna diagnostiska radiologin trots att facket redan på 1950-talet blev en autonom specialitet i USA, och snart även i Europa. I Norden har utvecklingen resulterat i en fusion av nuklearmedicin och klinisk fysiologi.

Liewendahls främsta intresse vid sidan om yrket är historia både på makro- och mikroplanet. När han reser göra han det med en tydlig medvetenhet om platsernas förflutenhet, men också med en uppenbar öppenhet för nya intryck och bekantskaper. Som man kan förvänta sig har Liewendahls åländska (svenska), karelska och ryska rötter fått hans blick att riktas mot väst och öst, och särskilt mot revolutionen som störtade tsarväldet och fick hans mors släkt att lämna Ryssland. Boken är en



samling reseberättelser kryddade med historia och medicinhistoriska anekdoter, och inte ett memoarverk i ordets traditionella bemärkelse.

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2012

Given på Sällskapets årsmöte den 25 januari 2013 av sekreteraren Ulla Wiklund.

Finska Läkaresällskapets 177:e verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1 033, av dessa var 17 inhemska hedersledamöter, 985 ordinarie ledamöter, 10 inhemska kallade ledamöter, 2 utländska hedersledamöter samt 19 utländska kallade ledamöter.

Följande 37 personer har invalts till ledamöter av Sällskapet under år 2012:

Adam Alexandersson, Susanna Aspholm, Johannes Björkman, Johan Björkqvist, Helene Duncker, Walter Federolf, Magnus Hagnäs, Veli-Pekka Harjola, Otto Hemminki, Emma Högnäs, Hanna Ihalainen, Sara Johansson, Hannele Laivuori, Pirkka-Pekka Laurila, Jenny Lindroos, Rasmus Löfman, Frida Malin, Era Mikkonen, Eija Nukarinen, Johanna Ojala, Anna Pankakoski, Josefine Paulaharju, Rahul Rawat, Netta Ristimäki, Leena Ruusuvaari, Karin Rönn, Kajsa Rönnqvist, Leena-Maija Soveri, Karin Stenius, Gustav Strömberg, Johnny Sundholm, Anna Svärd, Maija Tarkkanen, Erik Wahlström, Carl-Fredrik Vestin, Niko Wickholm och Alexander von Wendt.

Sällskapets hedersledamot Börje Kuhlback, utländska kallade medlem Ragnar Ekholm och ordinarie medlemmarna Barbro Björkenheim, Gösta Björkenheim, Alexander Paile, Fredrik Rejman, Tor-Björn Riska, Lars Runeberg, Inger Salovius och Bror-Christian Östman har avlidit under året.

Styrelsen har under år 2012 haft följande sammansättning: Ordförande Tom Böhling, vice ordförande Marianne Gripenberg-Gahmberg, sekreterare Ulla Wiklund, skattmästare Björn Eklund, ledamöter Susanne Eklom-Kullberg, Lauri Elonen, Johanna Mandelin och Viveca Söderström-Anttila. Styrelsen har sammanträtt tio gånger. Thorax ordförande Emma Högnäs har representerat Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Mikael Knip med Carl Blomqvist, Vineta Fellman, Ilmo Leivo och Pertti Panula som medlemmar.

Revisorer för 2012 års verksamhet är Rabbe Nevalainen, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter CGR från Ernst & Young och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: huvudredaktör Christer Holmberg, samt redaktörerna Minna Kylmälä, Oliver Michelsson, Patrik Schroeder, Hannah Söderholm, Viveca Söderström-Anttila och Pia Österlund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under året utkommit med två nummer.

Sällskapet har i ledningsgruppen för Läkardagarna 2013 representerats av Johanna Mandelin och Ulla Wiklund och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson. Sällskapet har även varit representerat i Pro Medicos olika organ av Tom Böhling och Ulla Wiklund. Sällskapet har representerats av Viveca Söderström-Anttila i Institutet för hälsa och välfärds program "Patient-säkerhet genom kunskap och färdighet".

Susanne Eklom-Kullberg har varit Sällskapets kontaktperson till Duodecims "God medicinsk praxis", gällande översättningen av vårdrekommendationer patientversioner, som finansierats av Sällskapet. Under år 2012 har 15 vårdrekommendationer översatts till svenska.

Olof Lindfors har varit bibliotekarie för Sällskapet. Övriga medlemmar i bibliotekskommittén har varit Ulf Görran Ahlfors, Ralph Gräsbeck och Eric Ivar Wallgren.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Tom Böhling, sekreterare Ulla Wiklund samt Henrik Bygglin, Tom Böhling, Marit Granér, Paul Grönroos, Minna Kylmälä, Christoffer Lankinen, Carola Saloranta och Kaj Tallroth.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Lauri Elonen.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2012 har Sällskapet samlats till åtta möten, varav fyra under våren och fyra på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, Västra Nylands sjukhus och i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

På Sällskapets årsmöte den 27 januari 2012 utdelades Kaj Tallroths intressepris till Kim Pettersson-Fernholm och styrelsens pris till Johanna Mandelin. Årsmötets supé intogs på Börsklubbens restaurang.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd hade inlämnats 97 ansökningar om forskningsunderstöd för år 2012. Sammanlagt 1 009 046 euro beviljades och fördelades på 68 stipendientagare. Därtill har Sällskapets styrelse under år 2012 beviljat 17 resestipendier på sammanlagt 13 050 euro ur Anita Frisks fond.

Vid de interna mötena har Sällskapets medlemmar åhört 14 föredrag. Av föredragshållarna var tio medlemmar av Sällskapet och fyra inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 45 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet, en med Västra Nylands Läkarförening och en med Medicinarklubben Thorax.

På vårens klubbkväll med temat "Den nya världsgastronomin" föreläste Kenneth Nars. Höstens välbesökta klubbkväll hölls på Svenska Teatern där arkitekt Stefan Ahlman presenterade teaterns ombyggnadsprojekt. Efter presentationen sågs pjäsen "Vem är rädd för Virginia Wolff".

Trädgårdsfesten i juni samlade rekord antal deltagare, över 130 ledamöter och familjemedlemmar i olika åldrar. Arne Alligator och Djungeltrumman skötte underhållningen. Festen hölls denna gång i Annexet på grund av ostadigt väder.

Sällskapets traditionella kräftskiva för ledamöterna avec arrangerades i Annexet fredagen den 7 september. Kräftskivan samlade ca 80 deltagare. Orkestern Jösta skötte underhållningen.

I november arrangerade Caj Haglund den traditionella fortbildningsdagen, som främst var riktad till längre hunna studerande och nytexaminerade läkare, ca 30 ledamöter i olika åldrar deltog. Programmet var mycket uppskattat.

Under året har Sällskapets verksamhetsfond understötts genom inköp av 276 gratulations- och kondoleansadresser.

Ulla Wiklund, sekreterare

Bibliotekskommitténs berättelse för år 2012

Under år 2012 har bibliotekskommittén sammanträtt till 18 arbetsmöten. Det under år 2011 sammanställda registret över de antika böckerna har efter smärre kosmetiska justeringar överlämnats för insättning på Sällskapets hemsidor. Gamla arkivhandlingar har genomgått och registrerats. En genomgång av bibliotekets ännu inte antika, men väl föråldrade, böcker har inletts.

Av fru Eva Stockmann har emottagits en del skrifter utgörande källmaterial för hennes fars, hedersledamoten Bertel

von Bonsdorffs historik över medicinen i Finland. Tandläkare Ulla Donner har berett biblioteket möjlighet att välja ut böcker ur hennes svägerskas, Märta Donners bibliotek. Vidare har Sällskapet emottagit av Bror-Axel Lamberg hans memoarbok *Till flydda tider* och av Ralph Gräsbeck fem böcker bland vilka må nämnas *S. Riberg: Recepthandbok 1894* (tillhört J. Rosqvist) samt *Eino Sandelin: anteckningar 1934*.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under år 2012 skickats till 32 olika

bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits tidskrifter, som i huvudsak uppbevaras i Biblioteket för hälsovetenskap i Mejlans.

Helsingfors, den 15 januari 2013

Ulf Göran Ahlfors
Ralph Gräsbeck
Olof Lindfors (Bibliotekarie)
Eric Ivar Wallgren

Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2012

Året 2012 var ur ekonomisk synvinkel omväxlande, börskurserna åkte berg och dalbana, men OMXH index steg med 10,4 % (5 250–5 800). Eurokrisen lugnade sig under hösten efter att ECB bekräftade att den är redo att göra "whatever-it-takes" för att hindra euron upplösas. Finland befann sig i en lindrig recession då exporten avtagit och industriproduktionen minskat. Ränteläget för så kallade riskfria placeringar var lägst på 400 år och inflationen låg.

Sällskapet

Publikationsverksamhet:

Utgifter:

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till **39 227** (19 847).

Intäkter:

Intäkterna var **4 500** (4 000).

Administration:

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till **33 747** (26 613).

Lönekostnaderna var **42 579** (44 918) och övriga kanslikostnader **39 761** (24 101).

Kostnader för städning av Villan och Annexet **5 965** (10 182).

Kostnaderna uppgick således sammanlagt till **122 052** (105 815) varav de fria fonderna bestred **79 000** (61 000) och Janssons fond **12 000** (11 000).

Utgifter totalt:

-31 052 (-49 662)

Inkomster:

Medlemsavgifterna för år 2012 har varit 65 € för medlemmar bosatta i Nyland, 50 € för övriga samt en frivillig avgift om 20 € för pensionärer.

Medlemsavgifterna inbringade **38 712** (39 648).

Mötesbidraget från Janssons fond uppgick till **10 000** (10 000).

Inkomster totalt:

48 712 (50 250)

RÄKENSKAPSÅRETS

ÖVER-/UNDERSKOTT -13 479 (1 011)

Fastighetsbolaget

Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordförande Björn Eklund, samt medlemmar Ulla Wiklund och Thorax representant Richard Lundell. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt två gånger. Revisor har varit CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från Revisorernas ab Ernst & Young. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighets-skötare. Bolagsstämman för perioden 1.7.2011–30.6.2012 hölls 15.11.2012. Med ett vederlag på 17 € för Villan och gårdshuset samt 6 € för Annexet nåddes efter avskrivning (3 512,88) ett resultat på 1,58 €.

Den snörika vintern föranledde extra kostnader för snöröjning både på gårdsplanen och Villans tak. Därtill reparerades Annexets luftkonditionering.

Återställandet av medicinalträdgårdens odlingsrutor fortsatte.

Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av det Ekonomiska rådet (ER). Rådets sammansättning har bestått av VH Lars Mattsson och EM Dag Wallgren, VH Magnus Savander samt bankens representant EM, VH Stefan von Knorring. Sällskapets representanter var Johan Edgren, Tom Böhling och Björn Eklund. ER sammanträdde under året 4 gånger.

Fondernas portfölj hade 13.12.2012 ett marknadsvärde på 64 353 350 (55 706 469) en ökning på 15,5 % (-16,5 %).

Nämndvärda nyinvesteringar har inte gjorts.

Kostnader för fondernas ordinarie verksamhet

Personalkostnader **3 200** (3 834), stipendier **1 023 250** (1 058 970), kansli, förvaltning samt övriga kostnader **126 947** (116 291).

Kostnader sammanlagt

-1 153 397 (-1 179 095)

Intäkter

Gratulations- och kondoleansadresserna inbringade **3 985** (3 630).

Medelanskaffningarna var sammanlagt **3 985** (3 630).

Inkomster från

placeringsverksamheten

Avkastningen från placeringsverksamheten utgjordes av räntor **181 706** (156 344), dividender **2 063 994** (2 002 429), och hyresintäkter **20 000** (18 900). Försäljningsvinster på värdepapper gav **673 619** (1 132 520), vinstandelar **246 656** (320 464) samt kursvinster **4 413** (3 333).

Intäkter sammanlagt

4 785 060 (3 633 991)

Utgifter för placeringsverksamheten

Förvaltningskostnader **24 000** (24 600), kostnader för fastighetsskötsel **6 776** (4 148). Nedskrivning av värdepapper **355 362** (2 215 351), försäljningsförluster av värdepapper **859 713** (1 573) och kursförluster **29 666** (28 558).

Utgifter sammanlagt

-1 216 786 (-2 274 231)

Över/underskott av placerings-

verksamheten 3 568 273 (1 359 760)

Villan

Hysesintäkterna för Villan uppgick till **44 956** (34 549) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag **69 768** (77 176) reparationer och gårdsunderhåll uppgick till sammanlagt 21 172 (-25 599).

Kostnaderna för Villan var

-45 984 (-68 226)

Annexet

Hysesintäkterna för Annexet uppgick till **16 244** (13 940) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag uppgick till **18 259** (22 331).

Kostnader för Annexet var

-2 015 (-8 391)

VERKSAMHETSPERIODENS RESULTAT:

2 370 858 (107 676)

Helsingfors, den 25 januari 2013

Björn Eklund, skattnästare

Summorna är avrundade till jämna €. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

Finska Läkaresällskapets forskningsstipendier 2013

FORSKARE SOM EJ DOKTORERAT

ML Nina Barner-Rasmussen 4.800

Primär skleroserande kolangit: epidemiologi, komorbiditet och mortalitet i en populationsbaserad studie

ML Nina Kaseva 12.800

Inverkan av prematuritet vid vuxen-åldern – sjukdomsrisker och deras mekanismer

ML Pirkka-Pekka Laurila 6.000

Metabolisk karakterisering av Usp1 knockoutmöss

MK Helga Mannerström 4.200

T-cellers aktivation hos APECED-patienter

ML Leena-Maija Soveri 9.600

Nya behandlingar vid tarmcancer – med betoning på livskvalitet, prognostiska och prediktiva faktorer

ML/OL Erika Wilkman 4.800

Respons på vätskebehandling och hjärtmuskelnkontraktilitet hos kritiskt sjuka patienter

SUMMA 42.200

FORSKARE SOM DOKTORERAT

Prof. Sture Andersson 20.000

Interventionsstudie med D-vitamin i spädbarnsåldern

Prof. Carl Blomqvist 12.500

Bröstcancer och motion, en randomiserad studie (Brex)

Prof. Tom Böhling 12.500

Betydelsen av Merkel cell polyomvirus infektion i Merkel cells carcinom och andra tumörer

Prof. Olli Carpén 25.000

Cellskelettreglerande formins roller i cancerrelaterad epitelial-mesenkymal transition

Docent Ove Eriksson-Rosenberg 10.000

LACTB och dess funktion vid cellstress och apoptos

Prof. Vineta Fellman 25.000

Kongen musmodell med GRACILE-mutation i Bcs1l för studie av mitokondriell leversjukdom

Prof. Frej Fyhrquist 12.500

Telomerer och kardiovaskulär hälsa hos barn och unga

Prof. Caj Haglund 20.000

Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av den kliniska användbarheten

Prof. Klaus Hedman 20.000

Människans nyligen funna DNA-virus: Diagnostik och klinisk betydelse

Docent Bo Isomaa 15.000

Genetiska och livsstilsrelaterade riskfaktorer vid prediktion av nedsatt glukostolerans och typ 2 diabetes (PPP-Botnia studien)

Prof. Eija Kalso 16.000

Opioidtolerans och hyperalgesi: rollen av glia och morfinets metaboliter

Prof. Ilmo Leivo 20.000

Nya diagnostiska och prognostiska faktorer i huvud- och halscancer

MD Nina Linder 12.500

Individualiserad prognosbedömning vid cancer-PROGNOMICS

Prof. Dan Lindholm 18.000

MSAP och MIR/Idol systemet för LDL receptorregleringen och screening av nya kemiska föreningar mot förhöjda blodfetter och dyslipidemier hos människor

Prof. Johan Lundin 15.000

Texturanalys av cancervävnad med virtualmikroskopi

Prof. Pertti Panula 16.200

Histamin i alkoholbeteende

Prof. Per Rosenberg
18.000

Anestesi för dagkirurgisk öppen ljumskbråcksplastik – jämförelse mellan tre olika anestesimetoder (fortsatt studie)

Prof. Andre Sourander
17.000

Familljebaserat preventions- och vårdprogram för beteendestörningar hos små barn

MD Jakob Stenman
12.500

Vävnadsexpression av muterat KRAS mRNA i gastrointestinala adenocarcinom samt pre-maligna tillstånd

Prof. Matti J. Tikkanen
18.000

Fettvävnadens östradiol-17 – produktion hos kvinnor och män

Docent Tiinamaija Tuomi
25.000

Mekanismer bakom insulinbrist hos diabetiker, som insjuknar i vuxen ålder

Prof. Bjarne Udd
20.000

Welanders distala myopati (WDM) – utredning av den molekylärbiologiska patogenesen

Prof. Outi Vaarala
15.000

Th17 immunitet och T-cell plasticitet vid typ 1 diabetes

Docent Carina Wallgren-Pettersson
20.000

Nemalinmyopati och liknande sjukdomar: molekylärgenetik, diagnostiska metoder, patogenes och förberedelser för kliniska behandlingsstudier

MD Elisabeth Widén
20.000

Den molekylära kopplingen mellan låg födelsevikt och typ 2 diabetes – ADCY5 – gensens betydelse för den tidiga fosterutvecklingen

Prof. Karl Erik Åkerman
9.400

mGluR5 receptor signalering via TRPC jonkanaler i neuronala stamcellers migrering

SUMMA 445.100

**YNGRE FORSKARE,
SOM DOKTORERAT
(FÖR HÖGST 7 ÅR SEDAN)**

MD Marcus Broman
8.000

Storskalig genetisk DNA sekvensering av gener som kodar för protein ansvariga för omvandling av nervimpuls till fysisk kontraktion i den tvärstrimmiga muskelcellen

MD Camilla Böckelman
6.000

Sfinkterotomi av gallvägar och dess inverkan på uppkomsten av kolangio-karcinom: en populationsbaserad kohortstudie i Finland, Norge och Sverige

MD Daniel Gordin
10.000

Subkliniska riskfaktorer för hjärn-cirkulationsstörningar hos patienter med typ 1 diabetes: En långitudinell uppföljningsstudie

MD Johan Lassus
6.000

CardShock – en multinationell studie om behandling och prognos av kardio-gen chock

MD Emil Ylikallio
8.000

Nya metoder för att utreda nedärvda neuropatiers genetiska bakgrund

SUMMA 38.000

DOKTORANDSTIPENDIUM

**Docent Kristiina Aittomäki/
FM Maria Sandbacka**
9.600

Reproduktionsgenetik

**Prof. Christian Ehnholm/
FM Anna Tikka**
2.400

Angiopoietinliknande proteiner: biomarkörer och behandlingsmål vid fetma och kardiovaskulära sjukdomar

**Prof. Jesper Ekelund/
FK Roope Heikkilä**
12.800

STRIDE – Sequence Towards Recovery in DEpression

**Docent Ove Eriksson-
Rosenberg/
MSc Annunziata Cascone**
9.600

DNA-skada, histoner och apoptos: signaleringsmekanismer vid akut genotoxisk stress

**Prof. Jukka Finne/
FM Maria Skog**
19.400

Polysialinsyra: molekylär grund för reglering och uttryck

**Prof. Carl G. Gahmberg/
FM Liisa Uotila**
19.400

Växelverkan mellan leukocytintegriner

**Prof. Per-Henrik Groop/
MK Stefanie Hägg**
12.600

Hjärnförlamning vid typ 1 diabetes

**Prof. Caj Haglund/
ML Tuomas Kaprio**
9.600

Glykomik i kolorektal cancer

**Prof. Caj Haglund/
ML Mirkka Pennanen**
4.800

Kortikala binjuretumörer

**Docent Irma Järvelä/
MSc Anju Philips
19.200**

Molekylärgenetisk bakgrund av utvecklingsstörningar

**Docent Asko Järvinen/
ML Erik Forsblom
9.600**

Staphylococcus aureus bakteremi. Förbättrad diagnostik och behandling av Staphylococcus aureus bakteremi – effektivt riktade diagnostiska ingrepp och individualiserad vård

**Prof. Eija Kalso/
Tuomas Lilius/
OK Viljami Jokinen/
MK Arttu Holkeri/
OK Leopold Nelimarkka
19.200**

Opioidtolerans och hyperalgesi: rollen av glia och morfinets metaboliter

**Docent Anu Kantele/
ML Elina Erra
9.600**

Tropiska flavivirusinfektioner: prevention och diagnostik

**Docent Erna Kentala/
ML/DI Lena Hafrén
19.400**

Ärftlighetsfaktorer hos barn med melanöreinflammationer

**Prof. Jorma Keski-Oja/
FM Yizhou Hu
12.800**

Netrin-4:s roll i glioblastoma cellproliferation och invasion

**Prof. Yrjö T. Konttinen/
OL Ahmed Al-Samadi
9.600**

Återkommande aftae som en autoinflammatorisk sjukdom

**Prof. Dan Lindholm/
MSc Thi Hai Do
19.000**

MSAP – en ny kandidatgen för regleringen av LDL receptorn och för uppkomsten av metaboliska sjukdomar hos människor

**Docent Dan C E Nordström/
ML Vasily Stegaev
14.400**

Histamin 4 receptorer vid Sjögrens syndrom

**Prof. Pertti Panula/
FM Svetlana Semenova
19.200**

Tyrosinhydroxylas 2 och dess roll i sebrafiskmodeller av neurologiska sjukdomar

**Prof. Tiina Paunio/
FM Jukka Alasaari/
ML Antti-Jussi Ämmälä
9.600**

Stressens epigenetiska fingeravtryck

**Prof. Annamari Ranki/
FM Pilvi Maliniemi
14.400**

Nya mekanismer bakom hudlymfom

**Docent Anita Remitz/
ML Ville Kiiski
4.800**

Har mutationer i filaggrin genen klinisk betydelse för behandlingsresultatet av atopiskt eksem?

**Docent Taisto Sarkola/
MK Johnny Sundholm
4.200**

Blodkärlsmorfologi och funktion i barnåren

**Docent Tarja Stenberg/
FM Vilma Aho
19.400**

Effekter av kumulativt begränsad sömn på metabolism och immunfunktioner – studier av människor och zebrafiskar

**MD Jakob Stenman/
ML Tho Ho
19.400**

Vävnadsexpression av muterat KRAS mRNA i gastrointestinala adenocarcinom samt pre-maligna tillstånd

**Prof. Ulf-Håkan Stenman/
FK Suvi Ravela
14.400**

Urinpeptider som markörer för prostata- och njurcancer

**Docent Carina Wallgren-Pettersson/
FM Minttu Marttila
9.600**

Tropomyosinets och nebulinets roller i nemalinmyopatins patogenes

**Docent Carina Wallgren-Pettersson/
FM Jenni Laitila
6.400**

Utveckling av RNA-baserad terapi för nemalinmyopati

**Docent. Henrik Wolff/
FM Laura Teirilä
9.600**

Hälsoproblem orsakade av fuktskademikrober: mekanismer och utveckling av diagnostik.

**Prof. Karl Åkerman/
FM Swaroop Achuta
9.600**

Rollen av BDNF och tPA in neurala stamcellers funktion

SUMMA 373.600

STORSTIPENDIUM

**Prof. Christian Ehnholm
24.000**

Angiopoietin-liknande proteiner: biomarkörer och behandlingsmål vid fetma och kardiovaskulära sjukdomar

**Docent Heikki Koistinen
50.000**

Fettmetabolismen i insulinresistensens patogenes i muskeln

SUMMA 74.000

LINDA GADDS FOND

**Prof. Jukka Meurman
20.000**

Kroniska orala inflammationer och cancer

SUMMA 20.000