Bisfosfonater kan hjälpa barn med benskörhet

Henrik Karlsson
Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

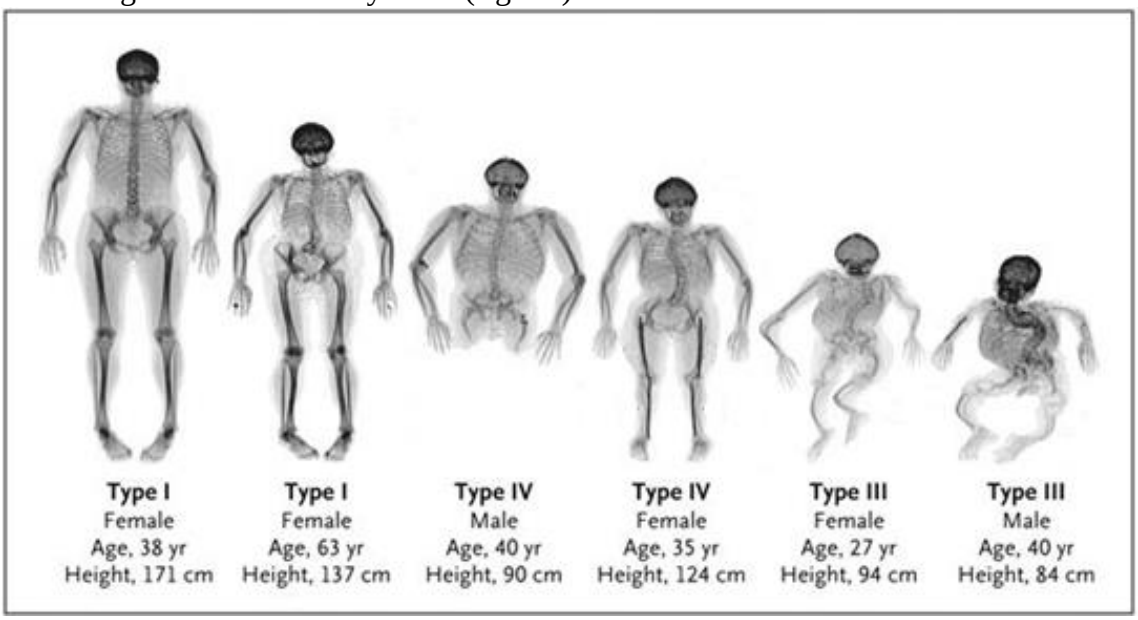
Medfödd benskörhet eller Osteogenesis imperfecta (OI) som det heter på latin är en ovanlig sjukdom. Genom att den är ärftlig så ofta har en av föräldrarna sjukdomen men det händer också relativt ofta att friska föräldrar får barn med sjukdomen. Sverige är ett av länderna som ligger i framkant när det gäller forskning kring just OI. Vid Astrid Lindgrens barnsjukhus har man testat ett läkemedel som kallas Aredia och detta med positiva resultat. Kan Aredia vara en av räddningarna för barn med allvarlig benskörhet?

Medfödd benskörhet

I Sverige finns det cirka 500 personer med OI. Sjukdomen har troligen funnits hos den moderna människan i alla tider. Till exempel har OI konstaterats hos en egyptisk mumie från 1000 f.Kr. Här i Skandinavien fanns det en viking vid namn Ivar Ragnarsson som kallades Ivar Benlös. Förklaringen till hans smeknamn tros vara att han led av OI.

Osteogenesis imperfecta är en genetisk sjukdom som beror på en mutation i arvsanlaget. Mutationen sitter på någon eller några av de gener som kodar för ett protein som kallas kollagen. Kollagen fungerar som en byggstruktur för nästan alla typer av vävnader i kroppen. När det uppstått en skadlig mutation så blir konstruktionen av kollagenet felaktig. Detta leder till att kvalitén på kollagenet och de vävnader som till stor del består av kollagen blir sämre. De kroppsdelar som det oftast märks mest på är skelettet och mjukdelarna (exempelvis muskler).

Beroende på vilka symtom man har så delas sjukdomen in i olika typer. Denna indelning förändras hela tiden när forskningen går framåt. Det har dock alltid varit en skala där man i ena änden har individer med få och/eller lindriga symtom och i andra änden har man individer med många och/eller svåra symtom (figur 1).



Figur 1. Illustration som visar olika typer av OI. P (Reeder och Orwoll 2006).

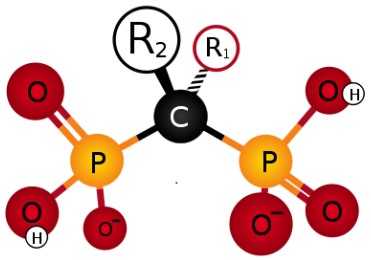
Sjukdomen ärvs vanligtvis på ett sådant sätt att om en av föräldrarna är sjuk så är det 50% risk att barnen får den. I ovanligare fall så är det bara 25% risk att barnen får sjukdomen. Dessutom är det relativt vanligt att friska föräldrar får barn med diagnosen och då har det skett en så kallad nymutation. Det finns också fall där sjukdomen så att säga ”hoppar över” en generation och barnbarnen får sjukdomen. Detta beror på att sjukdomen ibland ärvs recessivt som genetikerna kallar det och då kan en person vara anlagsbärare utan att få symtom.

I dagsläget finns det ingen behandling som botar sjukdomen utan man fokuserar på att lindra symtomen. Alla personer med OI löper en ökad risk för att få frakturer på grund av benskörhet. Därför har man börjat behandla benskörheten och detta sker framförallt med en läkemedelsgrupp som kallas bisfosfonater.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är en organisk förening som använts av människan under en ganska lång tid. På 1800-talet användes den inom industrin, exempelvis vid textilframställning. I början av 1960-talet testades bisfosfonater för att behandla OI och en sjukdom som kallas Pagets sjukdom som också är en skelettsjukdom. Detta försök gav tyvärr inga tydliga resultat. Ett par år senare testade några forskare i USA samma läkemedel för behandling av OI och fick då ett positivt resultat. Men inte förrän 1991 gjordes ett av de första försöken på barn i Sverige. Studien genomfördes vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm. Barnen fick en bisfosfonat som kallas Pamidronat och som marknadsförs under varunamnet Aredia. Ett av symtomen vid benskörhet är att bentätheten är onormalt låg vilket kan resultera i frakturer. Under och efter behandlingsperioden gjordes så kallade bentäthetsmätningar för att se hur det förändrades över tid. Av de 28 barn som ingick i studien hade 26 för låg bentäthet när behandlingen påbörjades. Efter behandlingsperioden hade alla barnen fått en högre bentäthet och låg nu närmare eller till och med inom det intervall som anses som normalt.

Det finns många olika bisfosfonater men grundstrukturen är likadan hos alla (figur 2). De har två fosfonater som binder till en kolatom. En fosfonat består av en forsforatom och tre syreatomer. Det som skiljer de olika bisfosfonaterna åt är de två så kallade substituenterna. En substituent består av en eller flera atomer. Substituenterna påverkar läkemedlets kemiska egenskaper, verkningsmekanism och dess styrka. Som kuriosa kan det nämnas att astronauter vid olika rymdstationer ofta tar bisfosfonater i förebyggande syfte eftersom man vid längre vistelser i tyngdlöshet riskerar att få benskörhet.



Figur 2. Generell strukturformel för bisfosfonater. R1 och R2 representerar de två substituenter som varierar mellan olika bisfosfonater (Wikipedia 2014).

Framtiden

På senare tid har man utvecklat olika inhibitoriska läkemedel med lovande resultat. År 2012 utvecklade japanska forskare en katepsin K-inhibitor för personer med Osteoporos och denna

visade sig ha bättre effekt än bisfosfonater. Detta läkemedel kommer förhoppningsvis även kunna användas mot OI i framtiden.

En ännu mer intressant upptäckt publicerades i en vetenskaplig artikel så sent som i år. Där beskrivs hur en signalmolekyl som kallas transforming growth factor beta (TGFβ) påverkas vid alla typer OI. Man har gjort studier på råttor där denna molekyl har blockerats och då har skelettet blivit starkare. Det pågår nu forskning där man försöker skapa läkemedel, med denna egenskap, för människor. Dessa olika inhibitoriska läkemedel kan innebära en revolution för behandlingen av OI.

En annan lite mer kontroversiell metod är att man använder sig av stamcellstransplantationer. År 2005 påbörjades ett internationellt samarbete med forskare från Sverige, Singapore och Taiwan där man behandlade barn med OI. Den första transplantationen skedde i Sverige på ett flickfoster. Den första injektionen med stamceller gjordes när hon fortfarande låg i livmodern och därefter vid 8-års ålder eftersom vissa symtom på OI började uppträda. Två år senare var hon fortfarande symtomfri. Ett liknande försök gjordes också i Taiwan och även det gav bra resultat. Forskarna menar dock att det krävs fler studier innan man kan avgöra om metoden bör användas i praktiken.

För mer information:

Karlsson H. 2013. Medicinsk behandling av medfödd benskörhet. Självständigt arbete i biologi. Uppsala universitet.

Referenser:

Reeder J, Orwoll E. 2006. Adults with osteogenesis imperfecta. New England Journal of Medicine 355: e28. doi:10.1056/NEJMicm062996.

Wikipedia. 2014.

Bisphosphonate. WWW-dokument 2014-02-19: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bisphosphonate&oldid=596257669. Hämtad 2014-03-06.