



Varför varierar effekten av kortisol så starkt?

Jan Carlstedt-Duke är hormonforskare inom steroidområdet och arbetar sedan 20 år med glukokortikoider, dvs binjurebarkshormoner som kortisol, och hur de utövar sin effekt på cellerna. Det är grundforskning men med klara kliniska tillämpningar, bland vilka kan nämnas minskad känslighet för kortisol vid behandling av astma och urkalkning av skelettet vid kortisolbehandling i höga doser. Vi behöver veta mer om orsakerna till dessa fenomen för att kunna göra något åt dem.

Många receptorer sitter i cellmembranet, där de fångar upp signaler utifrån. Receptorn för steroidhormoner sitter emellertid inne i cellen. Glukokortikoidmolekylerna passerar igenom membranet, fångas upp av receptorproteinet i cellens inre, transporteras vidare in i cellkärnan, där receptorn binder till specifika gener i DNA. Detta leder till ökad eller minskad aktivitet hos dessa gener, till fler eller färre genprodukter och därmed till biologisk effekt.

- Min forskning har hela tiden gått ut på att i detalj kartlägga hur receptorproteinet fungerar, hur det kan känna igen en specifik steroid trots att den är mycket lik andra steroider, hur bindningen av steroiden påverkar receptorn och dess förmåga att binda till DNA och vilka mekanismer som styr genaktiviteten, när receptorn väl har bundit där, säger Jan Carlstedt-Duke.

Vi har bland annat identifierat steroidbindande aminosyror inne i receptorproteinet, utsatt dem för riktade mutationer och fått fram mutanter som binder bättre eller sämre eller med ett ändrat bindningsmönster. Vi har också kunnat få en bra molekylär bild av hur det går till och exakt vilka egenskaper som gör att receptorproteinet känner igen en bestämd DNA-sekvens och binder till den. I förlängningen av detta ser vi en möjlighet att framställa steroider med bättre riktad funktion, aktiverande eller hämmande.

Transportproteinernas roll

En egenskap hos kortisol är att det motverkar inflammation, vilket gjort det till förstahandsmedel vid behandlingen av astma. Steroidens effekt varierar dock från person till person och en del patienter blir till och med närmast okänsliga för medlet. Detta är ett betydande kliniskt problem, eftersom sådana patienter har svårt att svara på behandling. Utöver variationen i svar mellan olika personer och utvecklingen av okänslighet finns också en stark variation i svaret mellan olika celler - trots att det hela tiden rör sig om ett och samma receptorprotein. Man har också funnit att vissa vävnader är mycket känsliga för kortisol medan andra är relativt okänsliga, frågor som forskargruppen på Novum försöker hitta svar på.

En tänkbar orsak till okänslighet för glukokortikoider är det fenomen, som kallas multipelresistens eller MDR (Multiple Drug Resistance). Det är känt från andra sammanhang och innebär att transportproteiner i membranet successivt "spottar ut" tillförda

läkemedel ur cellen.

Jan Carlstedt-Duke har tillsammans med andra forskare vid Novum studerat detta på jästceller, som visat sig vara en intressant modell för receptorer. Jästcellen befinner sig ju långt ifrån den flercelliga organismen, särskilt däggdjur, och den har ursprungligen inget som motsvarar steroidreceptorer. Men sådana kan tillföras jästcellen, och görs det samtidigt med att man för in markörgener, visar det sig att receptorproteinet i jästcellen påverkar genaktiviteten, allt fungerar normalt. Systemet är enkelt och lättare att arbeta med än de mer komplexa däggdjurscellerna.

- Vi har funnit att det i jäst finns transportproteiner, som är besläktade med MDR-proteiner. De sitter i cellmembranet, och när steroidhormon hela tiden försvinner ut ur den, minskar cellens känslighet. En mekanism som denna skulle kunna förklara den varierande känsligheten hos olika celler och framför allt uppkommen okänslighet. Vi har lagt ned mycket arbete på att karakterisera denna funktion hos jäst och går nu över till att studera motsvarande funktion i däggdjursceller.

Man kan påverka transportproteinerna genom att blockera dem, studera deras egenskaper och sära ut glukokortikoider som inte exporteras av dem. Det går att framställa aktiva syntetiska glukokortikoider som stimulerar receptorn i jäst men som inte transporteras ut. Visar sig förhållandet vara detsamma i däggdjurscellen öppnar sig en möjlighet att styra behandlingen så att den inte störs av transportproteiner.

Hämmande inverkan

Ett annat viktigt forskningsområde för Jan Carlstedt-Duke är den urkalkning, eller snarare urlakning, av skelettet, som leder till benskörhet. Den orsakas av långvarig behandling med glukokortikoider i hög dos. Speciellt studerar han genen för osteokalcin, ett protein som är specifikt för benvävnaden och markerar för skelettillväxt och mineralisering.

Osteokalcinnivåerna i blodet speglar aktiviteten i skelettet. Genen för osteokalcin är extremt känslig för kortisol och liknande föreningar - det räcker med en enda dos för att osteokalcinnivåerna i blodet skall sjunka dramatiskt. Dygnsvariationen för osteokalcin följer dygnsvariationen för kortisol.

Kortisol hämmar genen för osteokalcin, men mekanismen för detta skiljer sig dramatiskt från mekanismen bakom glukokortikoidernas antiinflammatoriska effekt. I det senare fallet blockerar den av kortisol aktiverade receptorn de proteiner, som normalt skulle sätta igång en inflammatorisk reaktion via gener i DNA; reaktionen dämpas eller uteblir. När det gäller osteokalcin sätter sig receptorn visserligen på DNA men på ett sådant sätt att den blockerar genen för osteokalcin. Den placerar sig nämligen direkt på genens promotor och täcker därmed startpunkten för enzymernas avläsning av DNA-sekvensen - processen kommer aldrig igång, det bildas inget budbärar-RNA och därmed heller inget osteokalcin.

Skillnader i funktion

- Det är möjligt att dessa skillnader i funktion kan utnyttjas på något sätt, så att den antiinflammatoriska effekten blir mer renodlad samtidigt som den negativa effekten på skelettet reduceras, säger Jan Carlstedt-Duke.

Generellt kan också sägas att ju mer detaljerade kunskaper vi har om receptorproteinet

struktur, om hur det känner igen steroiden och vilka interaktionerna är mellan steroid och protein, desto större är chanserna att vi på sikt får fram intressanta nya läkemedel. Inom en snar framtid kommer vi att ha en tredimensionell struktur över området och kunna manipulera det på ett helt annat sätt än nu. Vi har redan en sådan bild av den DNA-bindande delen och förstår därmed bättre interaktionen mellan receptorn och DNA. Med tiden kommer dessa kunskaper troligen att kunna omsättas praktiskt.

Innehållsansvarig: Publicerad i "Cell till Samhälle" 1997

Senast uppdaterad av: Jenny Hermansson 2008-09-16

© **Karolinska Institutet** 171 77 Stockholm Tel: 08-524 800 00 Fax: 08-31 11 01 [Kontakt](#)

Org.nr: 202100-2973 VAT. nr: SE202100297301