



REUMABULLETINEN
Nr 60 Februari 2005



Innehåll

Redaktörens rad	3
Brev från ordförande	4-5
Brev från vetenskaplig sekreterare	6-7
Brev från representant för läkare under utbildning	8
Sammanfattning av Framtidskonferens - Reumatologi år 2015	9-11
Alfred B Garrod - den moderna reumatologins fader	12-14
Spenshult och SRF inbjuder till Värmöte/Fortbildningsdagar	15-17
Remissvar till Svenska Läkaresällskapet	18-19
Abstract - Inhibition of T cell responses to autoantigens and allergens by CD25+ regulatory T cells from thymus, cord and adult blood	20
Abstract - The impact of Staphylococcus aureus surface proteins on virulence	21
Abstract - Chemoattractant Receptor Signaling and Neutrophil Activation	22
Involvement of the cytoskeleton	
REU-Kalendern nr 60, februari 2005	23

Wyeth

Utgivningen möjliggörs genom ekonomiskt stöd av Wyeth som står för produktion och utsändning av Reumabulletinen

Wyeth Lederle Nordiska AB
Box 1822, Dalvägen 12, 171 24 Solna
Telefon 08-470 32 00 • Fax 08-730 06 66

www.wyeth.se
hedlunj@wyeth.com

Redaktörens rad



Annika Teleman

Bästa Vänner

I er hand har ni årets första Reumabulletin, och nummer 60 totalt, i vilken jag hoppas ni ska finna något som intresserar er. Tomas Bremell har lämnat remissvar för föreningen till såväl Läkaresällskapet som Läkarförbundet avseende tilläggsarbetet från Lennart Perssons konsekvensbeskrivning för klinisk forskning mm gällande specialitetsindelningen. Han har även gjort en sammanställning från Framtidskonferensen. Ronald van Vollenhoven informerar om det vetenskapliga utbudet under våren och Cecilia Carlens

om ST-frågor och det planerade diagnostiska provet i maj-05. Från Göteborg har man försett mig med flera avhandlingar och Ido Leden berättar i detta nummer om Alfred Garrod ytterligare en förgrundsfigur från reumatologins barndom.

Flera av oss har berörts av tsunamins effekter direkt eller indirekt. Vi har mist en uppskattad medarbetare och vän Tomas Lerndal och kollegor och patienter har mist nära anhöriga. Vi sänder dem alla våra varmaste tankar.

Många hälsningar

Annika Teleman
Annika.teleman@spenshult.se

**Senaste nytt från SRF -
alltid på webbportalen**

www.srfonline.org

Har du något att berätta – regionalt eller av intresse för alla i föreningen? Skriv till webbredaktören: bengt@lindell.cc

Brev från ordförande



Tomas Bremell

Tsunamin

Tsunamin bröt in i den svenska julhelgen med full kraft. Flera av våra duktiga och omtyckta reumatologer har drabbats direkt eller indirekt. Jag vill bl.a. uppmärksamma att överläkare Thomas Lerndal, Danderyd, rapporterats som saknad. För att minnas Thomas och andra drabbade har Svensk Reumatologisk Förening givit ett bidrag till Läkare utan gränser.

Specialitetsutredningen

Just nu arbetar de 13 remissinstanserna (Högskoleverket, Socialstyrelsen, Vetenskapsrådet, Universiteten i Lund, Göteborg, Linköping, Uppsala och Umeå, Karolinska Institutet, Kommun- och Landstingsförbundet, Läkarförbundet och Läkaresällskapet) med remissvar på Socialdepartementets kompletterande utredning utförd av Lennart Persson. Svensk Reumatologisk Förening har skrivit remissvar till Läkarförbundet och Läkaresällskapet och vi kommer även att skicka remissvar direkt till Socialdepartementet (remisstiden utgår 25 februari). Reumatologi har i tidigare remissrunda 2003 haft stöd av 4 av 6 universitet. Våra resp. företrädare på universiteten arbetar nu med att informera om våra synpunkter. På vissa universitet ingår företrädare för reumatologin i remissvarkommitten.

Vi har gott hopp om att de flesta remissinstanser kommer att stödja Socialdepartementets huvudförslag avseende reumatologi – som enskild basspecialitet.

Regionalisering

På Framtidskonferensen – Reumatologi år 2015 fördes många diskussioner om vårdens framtida organisering. Mer om detta i speciell artikel. Jag tror att det är synnerligen viktigt att arbeta vidare med ett regionalt perspektiv och att utarbeta handlingsplaner avseende bl.a. bemanning, rekrytering, kompetensutveckling, samband och

vårdinnehåll för reumatikervården/reumatologin i resp. region. På så sätt kan vi ligga steget före politiska och andra beslut och få bättre möjligheter att påverka vårdens utformning. SRF:s styrelse fungerar gärna som bollplank/diskussionspartner i utformningen av sådana planer.

Vårdgaranti och prioriteringar

Prioriteringsarbete har förekommit fr.a. i Västra Götaland och i Östergötland. Liknande arbete har nyligen initierats i Stockholm och i Södra sjukvårdsregionen (Skåne, Blekinge, Kronoberg). Det tycks som om Västra Götalands modell kommer att ligga till grund för vidare arbete. Prioriteringsdokument innebär ett stöd till specialiteter som sköter patienter med kronisk sjukdom med risk för invaliditet, försämrad livskvalitet och för tidig död.

Från flera håll har det framhållits att prioriteringar bör vara nationella och inte regionala. Från SRF:s sida stöder vi tanken på ett nationellt prioriteringsdokument och planerar att starta en grupp för att med Västra Götalands prioriteringsmodell som bas utarbeta nationell koncensus inom reumatologin. Jag tror att prioriteringar är nödvändiga för att vi skall kunna erbjuda de patienter som bäst behöver vård möjlighet att få så professionell och högkvalificerad vård som möjligt. Prioriteringsarbetet innebär också ett klagörande på vilken vårdnivå patienten skall tas emot.

Regeringen planerar att från 1 november 2005 införa vårdgaranti på max 3 mån till beslutad behandling (t.ex. framfall, katarakt, ledprotes m.m.). Arbetsgruppen för vårdgaranti på uppdrag av Socialdepartementet och Landstingsförbundet och ledd av Johan Calltorp har föreslagit att även reumatologibesök skulle ingå i denna satsning. Vi har fått i uppdrag att

skissa på vilka patientkategorier det gäller och vilka resurser m.m. som kan krävas för max 3 månaders väntetid för oprioriterade nybesök. Jag tror detta är en chans för reumatologin att förbättra möjligheterna att ta emot nybesök och jag tror också att man skall sätta in vår satsning i samhällets satsningar mot sjukskrivningar och ohälsa. Då får en sådan satsning också ytterligare politiskt stöd.

Ny ledarkonferens hösten-05

SRF planerar en ny ledarkonferens hösten-05.

Fjölårets konferens – Reumatologi år 2015 – var en framgång med nästa 40 deltagare och spännande och tankeväckande föredrag och diskussioner. Temat för konferensen 2005 kommer att bli – Bättre reumatologi – dvs. fokus på hur vi kan arbeta mer effektivt och rationellt. Vi kommer att presentera arbetssätt, exempel och tips på hur man kan organisera verksamheten i dess olika aspekter.

Inbjudan kommer att gå ut till enhetschefer, ämnesföreträdare och ST-studierektorer men vänder sig även till framtida ledare inom reumatologin. Enhetscheferna bör vara aktiva att även utse/ta med sig yngre reumatologer till konferensen.

Behandlingsriktlinjer

De nationella behandlingsriktlinjerna för reumatoid artrit och spondartriter/psoriasisartrit utgör ett starkt praktiskt stöd för såväl den enskilde läkaren liksom för kliniken i användningen av de nya dyra och effektiva läkemedlen. Ansvariga för 2005 års uppdatering av behandlingsriktlinjerna för reumatoid artrit och spondartriter/psoriasisartrit är, liksom förra året, Tore Saxne (tore.saxne@reum.lu.se) resp. Lennart Jacobsson (lennart.jacobsson@orto.mas.lu.se).

De nya riktlinjerna kommer att läggas fram på vårmötet. Har ni synpunkter får ni gärna lämna dessa till Tore och Lennart.

Värmötet 20-22 april i Tylösand

Jag vill ånyo inbjuda till SRF:s och Sverefo:s gemensamma och spännande Värmöte 2005 som arrangeras av Spenshult. Mötet äger rum i Tylösand 20-22 april. Välkomna!

Brev från vetenskapliga sekreteraren



Ronald van Vollenhoven

Stockholm, den 1 februari 2005

Det nya året har tyvärr börjat i tecknet av den ofattbart stora katastrofen i sydostasien. Vi sörjer (såvitt jag vet i skrivande stund) en av våra medlemmar, vår enormt omtyckta, kunniga, pålitliga, och trevliga kollega Thomas Lrndal; och vi lider med de som har drabbats hårdast och förlorat nära släktingar i flodvägorna.

Från Svensk Reumatologisk Förenings vetenskapliga sida så har vi ändå också anledning för viss glädje över de många saker som varit bra under 2004, med bland annat ett mycket trevligt och intressant Värmöte i Linköping, en mycket bra och dynamisk Scandinavian Rheumatology Congress, en hel del mindre kurser och konferenser, och en mycket lyckad Riksstämman. Vi går naturligtvis ut från att vi under det kommande året kan uppnå en minst lika hög nivå av aktivitet och kvalitet!

Vårt första stora möte blir **Värmötet 2005** som kommer att äga rum på Spenshult den 20-22 april. I samarbete med Reumatikerförbundet och Svenskt Reumaforum har den lokala organisationen med Ingemar Petersson i spetsen tagit fram ett spännande program med bland annat vinkling mot de mycket vanligt förekommande men, för oss reumatolog-specialister, inte alltid mest dominerande sjukdomar i rörelseorganen, dvs artros och fibromyalgi. Dock kommer naturligtvis även RA och de andra inflammatoriska sjukdomarna samt biologiska läkemedel att spela en stor roll också i år, tack vara de otroligt snabba utvecklingar i dessa områden. Programmet håller på att tas fram av den lokala organisationen. Inbjudan finns längre bak i tidningen. Hela programmet kommer att präglas av spännande

föreläsningar av nationellt och internationellt mycket meriterade föreläsare med stort utrymme för diskussion.

Den 13 maj kommer det nu redan traditionella **Cutting Edge symposiet** att anordnas, till vilket alla kommer att inbjudas via separat skrivelse.

I år ligger **Eularmötet** den 8-11 juni dvs inte lika nära midsommar som tidigare varit fallet, och många av oss kommer förmodligen att passa på och åka till Wien för att delta i vad som har blivit ett av de viktigaste reumatologiska mötena i hård konkurrens med ACR.

SRF har även lagt mycket krut på att ha ett fortsatt gott samarbete med ett flertal företag inom läkemedelsindustrin, i synnerhet när det gäller att skapa bra fortbildningstillfällen. Således har det redan ägt rum en kurs i reumatologisk epidemiologi i Tylösand i samarbete med Wyeth, och så kommer det återigen i år att anordnas fyra st. internatkurser sponsrade av Pfizer, denna gång med ämnet Spondartiter; nästkommande kurstillfällena blir 10-11 mars och 7-8 april (och så två under hösten). Tillsammans med Abbott och under ledning av Hans Carlsten anordnas internatkurser i Immunologi för reumatologer, kommande kurstillfällena är 28-29 april och 26-27 maj. Separata inbjudningar till dessa två kursserier går numera i första hand till verksamhetscheferna (i samband med det nya avtalet mellan LIF och landstingsförbundet), men även den enskilda läkaren kan informeras om att utbildningen finns och därefter är det tänkt att man i samråd med chefen bestämmer vilken utbildning som är bäst för vem. Lite omständligt kan man tycka, men så är det... Också under våren, den 14-15 april, planerar Abbott i samarbete med SRF en utbildning i föreläsningsteknik för reumatologer.

Det går bra med vår nationella randomiserade kontrollerade kliniska studie SWEFOT. Denna studie, koordinerad av en styrgrupp med Johan Bratt som huvudansvarig, har för avsikt att göra den mycket viktiga jämförelsen mellan vedertagen LARM-kombinationsbehandling och biologisk behandling vid tidig RA. Rekryteringen har gått mycket bra och avsikten är att avsluta rekryteringsfasen den 31 december i år. Detta naturligtvis under förutsättning

att alla deltagande enheter gör sitt allra bästa just nu när det verkligen gäller, och det finns till och med anledning att heja för Rolf Oding och hans klinik i Västerås som nu också anslutit sig till denna studie och kommer att kunna "leverera" ett antal patienter under det kommande året.

På Riksstämman i höstas tilldelades årets Wyethstipendium för yngre forskare Helena Forsblad d'Elia från Göteborg, och det mycket stora Wyethpriset för mest framgångsrik klinisk forskning inom reumatologi i Sverige tilldelades Lars Klareskog. Ett stort grattis igen, Helena och Lars!

Vid Värmötet kommer även Scandinavian Journal of Rheumatology Priset för år 2004 att delas ut, vinnaren är dock ännu inte känd.

Med vänliga hälsningar,

Ronald van Vollenhoven
Vetenskaplig sekreterare

Pottholzt funderingar om...

*...STÖLDER AV ROLLATORER OCH ANDRA HJÄLPMEDEL
BLIR ALLT VANLIGARE.*



*...ATT DET BYGGS, FLYTTAS OCH OMORGANISERAS I
SJUKVÅRDEN.*



Brev från representant för läkare under utbildning



Cecilia Carlens

Brev till Bullen 050129

Katastrofen i Asien som så drastiskt bröt julefriden berör de flesta av oss på något sätt. Min käre kollega på Danderyds sjukhus, Tomas Lerndal, hör till en av de saknade. För oss på reumatologen på Danderyds sjukhus är det särskilt tungt just nu.

Jag har uppdaterat listan över ST-läkare i reumatologi och den omfattar nu 64 ST-läkare runt om i Sverige. För att försöka kartlägga behovet av SK-kurser 2006 har jag mailat ut en förfrågan direkt till ST-läkarna och svaren har börjat komma in. Mest efterfrågad är en kurs i Inflammatoriska systemsjukdomar enbart riktad till ST-läkare i reumatologi. Jag hoppas att någon av kursgivarna kommer att kunna erbjuda det till 2006. I år erbjuder IPULS tre C-kurser i reumatologi; Kroniska och akuta artrit -patogenes, diagnostik och behandling, Reumatologisk farmakoterapi, och Reumatologisk immunologi samt en B-kurs; Klinisk neuroimmunologi.

Det första årliga diagnostiska provet, ad modum infektionsläkarmodellen, planeras v. 21. Alla ST-läkare kommer då ha möjlighet att skriva det diagnostiska provet på sin klinik och därefter rätta och gå igenom det tillsammans med sin handledare.

Någon regelrätt specialistexamen kommer inte att erbjudas i år. De av er ST-läkare som blir klara i år hamnar lite i en skarv eftersom ni inte har fått möjlighet att kontinuerligt utvärdera era kunskaper med diagnostiska prov och inte heller får möjligheten att skriva en "riktig" tentamen. Jag hoppas ändå att ni tar chansen att pröva era kunskaper med det diagnostiska provet. Vad gäller den praktiska delen av den kontinuerliga utvärderingen kommer Maria Lidén och jag att ta fram ett definitivt förslag till värmötet. Studierektorerna kommer att samlas för ett möte 3-4:e februari i Uppsala, dels för att diskutera den kontinuerliga utvärderingen av ST, dels för att lära sig om Case-metodik som undervisningsform.

Riks ST-mötet kommer att äga rum i Stockholm 28-29:e april på Långholmen (på fängelset!). Tema blir spondartriter, både teori och praktik, vilket har efterfrågats av ST-läkarna själva. Varmt välkomna! Anmälan görs till Agneta Zickert på Karolinska sjukhuset i Huddinge: agneta.zickert@karolinska.se

Även i år kommer ST-läkare från Stockholm att medverka på AT-stämman den 15:e april. Vi hoppas att det blir lika roligt som förra året.

Varma hälsningar
Cecilia Carlens

Sammanfattning av Framtidskonferens - Reumatologi år 2015

Svensk Reumatologisk Förening anordnade 28 – 29 oktober 2004 en konferens betitlad "Framtids-konferens – Reumatologi år 2015". På konferensen deltog 35 – 40 av reumatologins ledande företrädare från hela landet. Konferensen ägde rum i centrala Stockholm.

Tomas Bremell inledde med en introduktion för att belysa olika faktorer i samhället av betydelse för förändringar i vårdens organisation och struktur.

Det poängterades:

- * Att vi är inne i en medicinsk revolution när det gäller diagnostik och behandling.
- * Pågående snabb kommunikationsrevolution avseende vägar/järnvägar och IT/telecom.
- * En folkomflyttning med allt glesare befolkning i glesbygd, en ökning av befolkningen i residensstäder/högskoleorter och en ökad invandring.
- * Att utbildning och kompetens hela tiden förbättras. Detta visar sig t.ex. i ett ökat antal disputationer, ökat antal professorer samt en utveckling av lokala högskolor som ombildas till universitet. Enklare arbeten flyttar utomlands.
- * Vår anslutning till EU medför en påverkan så att regelverk och dylikt likriktas/utjämnas, att utvidgningen av EU har betydelse för arbetsmarknaden samt att vi har en fri arbetskraftsrörlighet inom EU och även tendenser till regioner över nationsgränserna inom EU.
- * Att välfärdssektorn omformas och att diskussioner försiggår om hur välfärdssektorn skall finansieras samt hur man bör utnyttja resurser bäst. Detta innebär att vi bör definiera vårt område – vad reumatologi bör syssla med. Det ställer vidare ökade krav på kompetens och kontinuerlig kompetensutveckling samt medför en regionalisering av vård, en specialisering av sjukhus och krav på effektivisering, produktivitet. I detta sammanhang torde prioriteringar vara viktigt område så att vi gör rätt saker för att ha råd med de medicinska landvinningarna och att ha en uthållig, hög kompetens.

Därefter redogjorde Roger Molin för utvecklingstendenser i svensk sjukvård under de senaste 20 åren och tittade även framåt. Han trodde på ökad regionalisering och specialisering av sjukhus och poängterade att sjukvården i dag gör mer vård bättre

och effektivare än tidigare. För den som önskar ytterligare fakta rörande Rogers föredrag hänvisas till skriften 'Utvecklingen i svensk hälso- och sjukvård' från 2004 med Roger Molin och Lars Johansson som författare (kan beställas på Sveriges Kommuner och Landsting tel 020-313230).

Lena Öhrsvik redogjorde för patientönskemål om hur vården skulle vara organiserad och hur framtiden skulle se ut 2015. Lena var väldigt optimistisk och förutspådde en svensk Nobelpristagare i reumatologi samt att vi hade ännu mer verkningsfulla läkemedel och rehabilitering än i dag.

Johan Calltorp redogjorde för organisation och vårdstruktur i Västra Götaland och dess implikationer för övriga Sverige. Johan menade att det sker en framväxt av regional vårdstruktur och att denna möjligen kan gå snabbare än den takt som ansvarskommittén arbetar.

Han redogjorde också för det vårdgarantiarbete som skall medföra en vårdgaranti på tre månader 1/11 2005 med speciella satsningar/program avseende bl a reumatologibesök. Diskuterades även prioriteringar och det framkom ett önskemål att prioriteringar skulle vara nationella, d v s inte skilja sig åt mellan olika sjukvårdsregioner.

Reumatologins prioriteringsunderlag från Västra Götaland redovisades av Tomas Bremell. Det prioriteringsunderlag som framtagits i Västra Götaland kommer att ligga till grund för prioriteringsdiskussioner i Stockholm och Södra sjukvårdsregionen (Skåne, Blekinge, Kronoberg).

Bernhard Grewin redogjorde för utvecklingen i Europa avseende specialiteter och sjukvård. Specialitetsfrågan är föremål för diskussioner inom såväl UEMS som en europeisk läkarorganisation med ännu starkare anknytning till EU. Man diskuterar där inom hur många länder en specialitet skall finnas för att vara erkänd som en specialitet inom EU. Med nuvarande förslag faller reumatologi väl inom ramen för att vara egen specialitet.

Dagen avslutades med middag på restaurang Söders Hjärta. Deltagarna betalade själva såväl mat som dryck. Fredagen inleddes med att Lars Klareskog diskuterade

medicinsk reumatologisk utveckling och dess implikationer för organisation och sjukvård. Lars poängterade att utvecklingen av sjukvården endast i ringa mån styrs av demografiska variabler utan i stället framförallt av vetenskapliga och medicinska framsteg. Exempel på detta finner man t ex i organisationen av hjärt-sjukvård och modern reumatikervård.

Därefter följde gruppdiskussioner uppdelade regions-vis. Grupperna skulle besvara följande frågor:

1. Definiera er region
2. Vilka krav ställs på regionsjukhuset?
3. Regional organisation av verksamheten (m.a.p. bemanning, rekrytering, kompetensutveckling, samband)
4. Hur vill ni genomföra er plan?
5. Vilket stöd vill ni ha av SRF?

Jag har försökt sammanfatta inlämnade overhead. Tidsbrist har gjort att alla frågor ej hunnit besvaras. För att åstadkomma tillräckligt stora grupper fördelades Västra Götalandsdeltagare till övriga 5 grupper. Se nedanstående anteckningar som begynnande diskussioner inom resp. region.

Region Norrland

1. Omfattar Norrbotten, Västerbotten, Jämtland, Västernorrland.
2. Regionsjukhuset skall vara forskningsmotor, kunskapscentrum, som forskningscentrum ansvarigt för regionala projekt, som kunskapscentrum utökat ansvar för ST-utbildning, ST-rekrytering och ST-finansiering.
3. ST-utbildningen bör ske delvis ute i regionen och det bör även vara öppet för att arbeta på andra enheter inom och utom regionen för kompetensutveckling, benchmarking e t c. Vad gäller rekrytering bör regionala ST-studierektorer ha utökat ansvar och tid för detta. Behovet av kompetensutveckling kommer att öka och man bör vara liberal med tid för detta.
5. Det stöd man önskar av SRF är att påverka sjukvårdshuvudmannen.

Uppsalaregionen

1. Omfattar Åland samt Gävleborg, Dalarna, Uppland, Västmanland, Sörmland. Frågetecken kring Värmland och Örebro. Angeläget att tydliggöra samarbetet gentemot Örebro och Värmland. Åland växande intresse.
2. ST-utbildning på regionalt sätt. Löpande information från regionsjukhuset om utbildningar och nyheter, konsultverksamhet ute i regionen, bättre

tillgänglighet.

3. Delade ST-block mellan länssjukhus och regionsjukhus kan diskuteras.
4. Viktigt stärka det regionala samarbetet genom regelbundna regiondagar. Studierektorskapet stärks och uppmuntras.

Stockholm

1. Omfattar Stockholms län och Gotland. Diskuterades även vidare omfattning i östra Svealand.
2. Föreslogs inläggningsrätt från länssjukvården till vårdplats på regionsjukhuset. Samordning av utbildning och kompetensutveckling gällande ST-utbildning, specialister och övrig personal. Samordning av vårdprogram. Placering av länssjukvårdens ST-läkare (och sjuksköterskor?) under viss tid. Möjligen ansvara för regionbakjour via telefon m m. Regionsjukhuset bör dimensioneras för att ta huvudansvar för regionens specialistutbildning och även delansvar för rekrytering till länssjukvården.
3. Rekrytering; AT-läkardagar ad modum Västra Götaland, ökade insatser på grundutbildningen. Bemanning: nu finns ett behov av 61 specialister och det finns 55. Frågan diskuterades om patientpopulationen ökar, på detta svarade man ja, d v s att fler patienter erhåller tung terapi, fler patienter med artros, fler med odefinierade inflammatoriska sjukdomar. Man tror att det behövs fler specialister än 1/40 000 för länssjukvård och 1/150 000 för regionsjukvård.
4. Man vill utveckla primärvårdskonsultverksamheten. Synas hos politiker och ansvariga tjänstemän. Agera på ett trovärdigt sätt. Man upplever de nationella behandlingriktlinjerna, och att specialiteten är enig i hela landet som en styrka. Vår styrka är att agera samordnat i riket. Registeruppföljning på olika sätt ger beslutsfattarna bra underlag. Regelbundna regionala enhetschefsmöten, två till tre ggr/termin föreslås.

Region Linköping, Kalmar, Jönköping, Örebro, ev Växjö.

Just nu finns samarbete avseende ST-utbildning och rekrytering. Kompetensutveckling och forskning i samarbete. TIRA medför kompetensutveckling. Man diskuterar utbyte av specialister och ST inom regionen. Man diskuterar samverkan Örebro/Jönköping/Linköping.

Södra sjukvårdsregionen

1. Omfattar Skåne, Blekinge, Kronoberg i dagens läge samt halva Halland). Just nu väldig fokusering på enbart Skåne p g a omfattande organisatorisk omstrukturering.
- 2 ST-samordning önskvärd inom regionen. Pengar finns inom Medicin Skåne. Gemensamma utbildningar finnes.
- 3 Problem med pensionsavgångar medför krav på rekrytering. Viktigt med tidig kontakt med läkarkandidater. Ev läkarassistenter ute i regionen. Vad gäller kompetensutveckling; mera kritisk bedömning under utbildning, öronmärkt handledningstid och regional utbytestjänstgöring.
- 4 Man bör använda patientorganisationen för att få kraft. Prioriteringslistan kan vara användbar vid

diskussioner med beslutsfattare. Samarbete via patientförening med politiker, tjänstemän existerar redan i dag. Horisontella, formaliserade kontaktorgan saknas i Skåne-regionen.

- 5 Man önskar vidareutbildning av handledare. Föreningen bör stödja att ST-läkare rör sig utanför regionsjukhusen. Stöd för att få kringpersonal på mindre enheter.

Mötet avslutades med uppdraget till respektive region att arbeta för en regional plan för utveckling av reumatologi/reumatikervård i de 6 sjukvårdsregionerna. Denna bör vara förankrad inom vården hos tjänstemän, politiker och patientorganisation.

Alfred B Garrod - den moderna reumatologins fader

Alfred B Garrod – den moderna reumatologins fader.

Historietecknare: Ido Leden, Kristianstad

I förra utgåvan av Reumabulletinen berättade jag om fransmannen Ballonius (1538 – 1616), som av många givits epitet Reumatologins fader. Genom att avgränsa och definiera begreppet Rheumatismo lade han grunden för den disciplin som så småningom skulle bli reumatologi. I mitten av 1800-talet började den moderna medicinen ta form och därmed också reumatologin. En av pionjerna på den reumatologiska arenan var engelsmannen Alfred B Garrod. Han har därför av många kallats den moderna reumatologins fader. Nedan beskrivs några av hans pionjärinsatser.

Om gikt (arthritis urica)

I februari 1848 kunde han rapportera att giktsjuka hade förhöjda nivåer av urinsyra i sitt blod medan så inte var fallet hos patienter med akut reumatism (reumatisk feber) eller Bright's sjukdom (njursjuka med albuminuri och ödem) (Garrod 1848). Efterhand visade det sig hur fundamental denna upptäckt var. Bestämning av urinsyranivån i blod blev och har förblivit ett viktigt hjälpmedel för att särskilja gikt (arthritis urica) från



Figur 1. Rikligt med urinsyrekristaller på ulltråd. Garrods trådtest (från Garrod 1854, referens 2).

andra akuta och kroniska ledsjukdomar. För övrigt lär denna upptäckt vara en av de första där laboriemässig/kemisk analys kom till användning i klinisk diagnostik. Garrod indunstade serum, vilket sedan löstes i alkohol för vidare reaktion, först med salpetersyra och sedan ammoniakånga. Vid förekomst av urinsyra uppkommer en vacker purpurfärgad lösning (murexid-test). Testet är kvantitativt och tidskrävande. Garrod utarbetade därför ett semikvantitativt test, väl ägnat för kliniskt rutinbruk (Garrods trådtest, se figur 1) (Garrod 1854).

Han hade funnit, att om serum blandas med ättiksyra och man i denna lösning doppar en tunn ulltråd så kristalliserar eventuell urinsyra på denna inom 1 - 2 dygn. Ju högre urinsyrehalt desto fler bildade kristaller. Garrod utsäger klart, att gikt sannolikt uppstår när kroppen inte kan utsöndra urinsyra i tillräcklig omfattning. Så småningom bekräftades Garrods fynd och det kunde också beläggas att förhöjd mängd urinsyra (hyperuricemi) är huvudanledningen till att gikt uppträder. Därmed fanns också förutsättningen för adekvat behandling och man startade så småningom försök att finna urinsyresänkande farmaka. Ett effektivt sådant introducerades 1908 (cincophen). Detta verkar genom att urinsyreutsöndringen via njurarna kraftigt ökar. Senare under 1900-talet har ett flertal urinsyresänkande farmaka med olika verkningsmekanismer introducerats, varför vi idag inte behöver se svåra, kroniskt deformerade giktpatienter (figur 2).

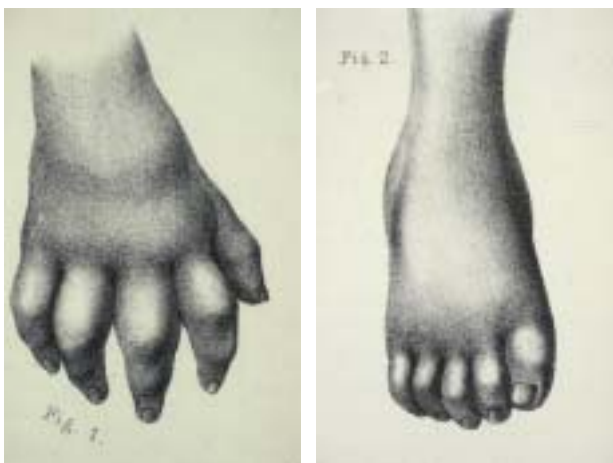


Figur 2. Svår kronisk obehandlad gikt. Bild hämtad från den tyska översättningen av Garrods första Treatise 1859.

Om ledgångsreumatism (reumatoid artrit, RA) och juvenil kronisk artrit (JCA)

Garrod publicerade 1859 en klassisk monografi om gikt som sedan gavs ut i utvidgad och förbättrad upplaga (Garrod 1863 och 1876). Huvuddelen ägnas självfallet åt den klassiska gikten, men i det sista kapitlet behandlas "rheumatic gout", som vällat så mycket differentialdiagnostiska bekymmer, och som av många uppfattats som gikten närstående. Efter att han nämnt flertalet av den mångfald namn, under vilket denna sjukdom beskrivits, föreslår Garrod med tvekan ännu ett, nämligen rheumatoid arthritis, "by wich name I wish to imply an inflammatory affection of the joints, not unlike rheumatism in some of its characters, but differing materially from its pathology". Denna beteckning är idag universell. Det skulle dock dröja nästan 100 år innan så blev fallet. British Ministry of Health antog denna terminologi först 1922 och American Rheumatism Association accepterade den inte förrän 1941.

Andra utgåvan av Garrods Treatise trycktes 1863 och översattes till franska 1867 (Garrod 1863 och 1867). Denna upplaga kommenterades ingående i annotationer av Charcot. I en sådan framhåller Charcot att reumatoid artrit är sällsynt hos barn men att han har sett två fall, båda pojkar, 4 och 10 år gamla. Garrod tar lärdom av detta och kan i en tredje upplaga 1876 beskriva ett eget fall. Det är en 4-åring, som drabbats av svår polyartrit, vilket väl framgår av de tecknade bilderna, sannolikt de första som odiskutabelt visar kronisk artrit hos barn, se figur 3.



Figur 3. Kronisk artrit hos barn (från Garrod 1876, referens 5).

Faktaruta



Alfred Garrod i yngre och äldre version. Det första porträttet prydde titelsidan på JAMA supplement april 30, 1973 (referens 9) och det andra är hämtat från referens 8.

Garrod biografiska data

Han föddes i Ipswich 1819.

Fadern var framgångsrik handelsman. Han tog sin MB 1842 och redan året därpå MD. 1863 utnämndes han till professor i Materia medica och Therapeutics vid King's College Hospital, London efter att ha haft en liknande befattning vid University College Hospital.

Han gifte sig 1845 med Elisabeth Ann Colchester och paret fick sex barn varav fyra nådde vuxen ålder.

Sonen Archibald (1857 – 1936) skulle följa i faderns fotspår. Han blev läkare med intresse för rörelseorganens sjukdomar. Han beskrev Alkaptonuri och var den förste som föreslog att denna sjukdom kunde bero på "inborn error of metabolism".

Referenser

1. Garrod A.B. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Soc. Trans.* 31:83, 1848.
2. Garrod A.B. On the blood and effused fluids in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Soc. Trans.* 37:49, 1854.
3. Garrod A.B. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. Walton and Maberly, London 1863.
4. Garrod A.B. La goutte sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux, annoté par J. M. Charcot. Adrien Delahaye, Paris 1867.
5. Garrod A.B. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). Longmans, Green & Co., London 1876.
6. Lagier R. Nosology versus pathology, two approaches to rheumatic diseases illustrated by Alfred Baring Garrod and Jean-Martin Charcot. *Rheumatology* 2001; 40:467 – 71.
7. Leden I. Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återblick. *Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapetets Årsskrift* 1981; 18:65 – 97.
8. Story G.D. Alfred Baring Garrod. *Rheumatology* 2001; 40:1189 – 90.
9. Anonymus. Cover Story: Sir Alfred Baring Garrod, FRS. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 7 ed. *JAMA* 1973; 224:661 – 812.

Spenshult och SRF inbjuder till Värmöte/Fortbildningsdagar

Värmöte/Fortbildningsdagar Svensk Reumatologisk Förening (SRF)

Svenskt ReumaForum (SveReFo) och
Reumatikerförbundet (RF)

I samarbete med
Wyeth, Schering Plough och Abbott Immunology

Hotel Tylösand, Halmstad

20-22 april 2005

Konsensus och Kontroverser vid
Reumatiska sjukdomar

Onsdagen 20 april

10.00

Välkommen

Patientens roll i vården.

10.20

Matthew Liang, professor Boston US

11.00

Mona Boström, Landstingsdirektör, Halland

Anders Hernborg, distr läkare, Halmstad

Angelica Frithiof, patientkonsult, Stockholm

Debattledare: (TBA)

12.00-14.00

Lunch och Satellitsymposium

"Health economic evaluation in RA - a moving target".

(Gisela Kobelt/Bengt Jönsson, Eva Hallert)

Moderator och föreläsare: Ronald van Vollenhoven

Rehabilitering i reumatologin

14.00

Hälsoekonomi vid rehabilitering och behandling

(Gisela Kobelt/professor Bengt Jönsson)

Ledande företrädare för Riksförsäkringsverket (TBA)

15.30

Matthew Liang, professor Boston US.

Moderator: Ingemar Petersson

18.30

Samling

19.30

Middag

Torsdagen 21 april

ReumaFötter

09.00

Urban Rydholm, docent Lund Anna Nilsdotter, Medicine Doktor, Överläkare Spenshult Johan Lindqvist, ortopedingenjör, Halmstad/Spenshult Patientkommentator: (TBA)

Moderator: Ann Bremander

12.00-14.00

Lunch och Satellitsymposium

"Anti-TNF therapy inside and outside of rheumatology: what can we learn?"

Moderator: Ronald van Vollenhoven, Karolinska University Hospital, Stockholm

Introduction (Ronald v Vollenhoven)

Psoriasis & Psoriatic Arthritis update (Professor Knud

Kragballe, Dermatologist, at Århus university Hospital)

IBD in Spondyloarthropathies (Dr. Philip van den Bosch, Ghent) (Not Confirmed)

Summary

Kortisonets roll i reumatologin

14.00-15.30

Föreläsare: Björn Svensson, docent Blistorp

Kommentarer: Tore Saxne, professor Lund

Moderator: Lennart Jacobsson

16.00

Föreningstid (SRF, SveReFo, RF) alt

19.00

Utflykt till Spenshult—Grön vård i praktiken samt rundvandring

Middag, Tylösand

Fredagen 22 april

Smärta och inflammation i muskler

08.30

Eva Kosek, docent, Karolinska Universitetssjukhuset

Ingrid Lundberg, professor, Karolinska Universitetssjukhuset

11.00

Diskussion

Moderator: Stefan Bergman

12.00-13.00

Lunch och Satellitsymposium

"New insight in the diagnosis and treatment of early RA"

- Anti CCP a specifisk marker for early RA (Prof. Dr. WJ van Venrooij, Nijmegen, The Netherlands)

- Overview Early RA (Prof. Dr. FC Breedveld, Leiden, The Netherlands)

- PREMIER trial (Prof. Dr FC Breedveld, Leiden, The Netherlands)

13.00

Praktiska aspekter på artros—Konsensus

Carina Thorstensson, sjukgymnastdoktorand, Spenshult/Lund

Spenshults Artrosskola

Patientkommentator

Moderator: Anna Nilsdotter

14.00

Avslutning

**Anmälan (Sista anmälningsdag 18 mars 2004) Anmälningsavgift
1 100kr/dag exkl moms men inkl kost och logi.**

Önskar delta: 20 april 21 april 22 april

Namn:.....

Adress:.....

Tel dagtid:.....

E-post:.....

Postnr:..... Postadress:.....

Fakturaadress:.....

Specialkost:.....

Önskar övernattning på Hotel Tylösand(vilken ingår i anmälningsavgiften)

Ja Nej

Anmälan skickas, eller faxas till
sekreterare Karina Turesson, Spenshult AB, 313 92 Oskarström.
Fax:: 035-263 5057 Tfn.vx: 035-263 5000
E-post:: karina.turesson@spenshult.se

OBS! Vid e-post anmälan måste samtliga uppgifter ovan anges.

För ev information kontakta Karina Turesson, eller mötesansvarig chefläkare Ingemar Petersson, Spenshult.
E-post: ingemar.petersson@spenshult. Tfn.vx: 035-263 5000 Fax: 035-263 5255

Svenska LäkaresällskapetAtt. Christina Plöen (christina.ploen@svls.se)**Remissvar från Svensk Reumatologisk Förening angående
S2004/8487/HS – Läkarnas specialistutbildning och strukturen för de medicinska
specialiteterna – Konsekvenser för den kliniska forskningen m.m.**

Utredningsuppdraget, lett av professor Lennart Persson (LP), utgör en komplettering av Socialstyrelsens utredning 'Läkarnas specialistutbildning och strukturen för medicinska specialiteterna – en översyn' (S2003/1319/HS). LPs uppdrag var att utifrån Socialstyrelsens utredning analysera och redogöra för konsekvenser avseende rekrytering till klinisk forskarutbildning och forskning samt för grundutbildningen till läkare samt även belysa konsekvenser för rekryteringen till vissa specialiteter ur ett könsperspektiv.

Vi vill nedan kommentera utredningsförslagen med tonvikt på reumatologins placering

A.**Reumatologi är en enskild basspecialitet!**

LP föreslår två förändringar vad gäller specialitetsindelningen varav reumatologi är den ena.

Reumatologi föreslås i första hand bli en enskild basspecialitet, alternativt en grenspecialitet till både internmedicin och klinisk immunologi. Det senare alternativet skulle enl LP minska vissa (sic! – vår anm) av de negativa konsekvenser för forskningen som skulle bli följden av att vara grenspecialitet till internmedicin enbart. Därutöver framhåller LP att:

"påtagliga forskningsframgångar inom inflammationsforskningen och immunologin har inneburit att reumatologin distanserat sig från den internmedicinska familjen och blivit en självständig specialitet".

Viktiga framgångsfaktorer är enligt LP att inflammationsområdet blivit mer forskningsbart liksom närheten och kopplingen mellan grundforskning och klinisk forskning samt MFR:s långsiktiga satsning på forskning inom området.

I Dagens Medicin 51-52/2004 sid 46 får reumatologin ytterligare stöd av LP genom följande meningar:

"Forskningsframgångar med anknytning främst till klinisk och basal immunologi under de senaste decennierna har påtagligt distanserat reumatologin från internmedicinen. Utvecklingen har inneburit att reumatologin förvandlats från en specialitet för rehabilitering av patienter med kronisk ledgångsreumatism till en bred specialitet för inflammatoriska sjukdomar i olika organsystem och att denna utveckling pågår i takt med att nya forskningsrön publiceras inom området. Någon motsvarande eller liknande förändring där klinisk forskning så påtagligt eller så dramatiskt påverkat en specialitets utveckling fann jag inte inom någon annan specialitet".

LP:s utredningsförslag ligger i linje med remissvaren på Socialstyrelsens utredningsförslag (S2003/1319/HS) i juni 2003 där 4 av 6 universitet uttryckte stöd till reumatologi som basspecialitet liksom 5 av 8 tillfrågade landsting (och även från Norrlandstingens samarbetsnämnd). Dessutom fick reumatologin stöd från SACO och Handikappsförbundens samarbetsorgan (HSO). Svenska Läkarförbundets (SLF) negativa inställning till obligatoriskt och fast bas-gren koncept utgjorde också ett stöd för reumatologin.

Av icke-officiella remissinstanser stöddes reumatologin som basspecialitet av bl.a. Leg.Sjukgymnasters förbund (SACO) och Reumatikerförbundet.

Vi menar att andrahandsalternativet som LP anger, dvs att reumatologi skulle vara grenspecialitet till såväl internmedicin som till klinisk immunologi motsägs av LP:s egen argumentering. Varför vara grenspecialitet till internmedicin när reumatologin distanserat sig från internmedicin och blivit en självständig specialitet. Beträffande klinisk immunologi finns samröre forskningsmässigt men att vara en grenspecialitet till nybildade

specialiteten klinisk immunologi och transfusionsmedicin skulle skapa en krånglig och omfattande utbildningsväg som inte skulle gynna klinisk forskning eller rekrytering till specialiteten. Möjligheten för en utbildningsläkare att tillgodoräkna sig tjänstgöring inom klinisk immunologi i en specialistkompetens i reumatologi sker bäst via den nya målbeskrivningen.

Svensk Reumatologisk Förening stöder helhjärtat utredningsförslaget att reumatologi bör vara en enskild basspecialitet

B.

Bra med integrering av klinik och forskning

Lennart Perssons förslag att integrera forskarutbildning och klinisk utbildning är vi positiva till. Det borde gynna klinisk forskning och medföra bättre samverkan mellan klinik och forskning och långsiktigt bidra till att stärka den kliniska medicinen i Sverige. Förslaget bidrar till en viss upplösning av bas-gren-konceptet.

En uppdelning i fasta bas- och grenspecialiteter är emellertid knappast i harmoni med kunskapsutveckling och individuella utbildningsönskemål eller eventuella klinikers/sjukhus önskemål om varierad utbildningsprofil av klinikens/sjukhusets läkare. Uppdelning i bas och gren stämmer ej heller med Läkarförbundets eller SYLFs uppfattning i frågan. Uppdelningen binder upp olika specialiteter till varandra och riskerar att skapa ett onödigt stelbent system som det Nationella rådet skulle få i uppgift att parera.

C.

Nationellt råd – kan vara bra men oklar juridisk ställning för rådet

Förslaget att inrätta ett nationellt råd för specialistutbildningen är viktigt men svårt att ta ställning till. Det är oklart hur rådet skall styras och på vilket sätt man kan överklaga beslut som tages i rådet. Enligt det nya förslaget skulle rådet ligga inom Socialstyrelsen men utses av regeringen.

Kommer brukarna/patienterna att företrädas i nationella rådet? Hur kommer ett nationellt råd att fungera juridiskt? Hur kommer samverkan med specialitetsföreningar att ske?

D.

Andra specialiteter

Vi finner det viktigt att övriga delföreningarnas/sektionernas synpunkter tas tillvara så att inte andra specialiteters problematik kring indelningen av de medicinska specialiteterna kvarstår när det är dags för målbeskrivningar. Socialstyrelsen och dess nationella råd riskerar annars att få hela problematiken med indelningen av de medicinska specialiteterna i knät igen – dvs vara tillbaka till ruta 1.

Kvinnofrågan

Kvinnoperspektiv saknas i utredningen såväl vad gäller läkarsidan och rekrytering till olika specialiteter som till patientsidan, det vill säga på vilket sätt könen drabbas olika av olika sjukdomar inom olika specialiteter.

Vi menar att kvinnoperspektivet ytterligare stärker vår argumentering att vara en enskild basspecialitet.

Våra patienter är till övervägande delen kvinnor. Andelen kvinnor bland våra specialister är 59%. Vad gäller ST-läkare ökar andelen kvinnor till 69%. Den förlängda utbildning till reumatolog (dvs. grenspecialitet till internmedicin) som Socialstyrelsens utredning föreslog skulle drastiskt påverka rekryteringen till vår specialitet och dessutom påtagligt minska möjligheterna för de få kvarvarande ST-läkarna att forska inom ämnesområdet. Så länge vi inte lever i ett fullkomligt jämställt samhälle är vi övertygade om att en onödigt förlängd utbildning fr.a. slår mot kvinnorna och deras möjligheter till forskning.

För Svensk Reumatologisk Förening

Tomas Bremell
Ordf

Inhibition of T cell responses to autoantigens and allergens by CD25⁺ regulatory T cells from thymus, cord and adult blood

Kajsa Wing, Department of Rheumatology and Inflammation Research,
The Sahlgrenska Academy, Göteborg University, 413 46 Göteborg, Sweden

Autoimmune diseases and allergies are a growing problem in the western world today. Tolerance is primarily established by clonal deletion in the thymus. Despite this auto-reactive T cells are normally present in most individuals, which suggests that mechanisms of peripheral tolerance operate to silence potentially pathogenic T cells. Current evidence points to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (CD25⁺ Treg) as an active mechanism to suppress auto-reactive T cells that escape central tolerance. The aim of this thesis was to investigate if CD25⁺ Treg, similar to the murine counterpart, could be found and characterized in human lymphoid tissues. To this end, mononuclear cells were isolated from adult peripheral blood, cord blood and thymus and studied by flow cytometry and in functional studies of proliferation and cytokine production. We demonstrate that CD4⁺CD25⁺ T cells expressing intracellular CD152 (CTLA-4) and elevated levels of CD122, both hallmarks of murine CD25⁺Treg, are present in thymus as well as in cord and adult blood. We further show that CD25⁺ Treg in adults potently suppress T cell proliferation and IFN- γ production in response to the auto-antigen myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). By increasing the sensitivity in the suppression assay we found that also cord blood CD25⁺ Treg suppress MOG-induced proliferation and cytokine production. Interestingly, thymic CD25⁺ Treg did not inhibit the proliferation but did suppress IFN- γ , which demonstrates the presence of MOG-specific CD25⁺ Treg in the thymus. In addition to the above-mentioned studies on healthy subjects, we investigated if patients suffering from birch allergy showed signs of defective CD25⁺ Treg when compared to healthy individuals. We found that birch allergic patients were unable to suppress Th2 cytokines during birch pollen season, while no differences were detected outside season when compared to healthy controls. In summary, our results demonstrate that CD25⁺ Treg are educated in the thymus but expand and improve their suppressive ability in the periphery mainly after birth.

Key words: *Tolerance, CD25⁺ regulatory T cells, adult peripheral blood, cord blood, thymus, autoimmune disease, allergy.*

ISBN 91-628-6245-6

The impact of *Staphylococcus aureus* surface proteins on virulence

Niklas Palmqvist

Department of Rheumatology and Inflammation Research
Göteborg University, Guldhedsgatan 10 A, 413 46 Göteborg, Sweden

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is an important pathogen in humans with the potential to cause life-threatening invasive infections, including sepsis and septic arthritis. The pathogenicity of *S. aureus* depends on the expression of a variety of virulence factors. The objective of this thesis was to investigate the role of certain cell wall-anchored proteins of *S. aureus* in the establishment and progression of murine septic arthritis. Specifically, the virulence contributions of the immunoglobulin-binding staphylococcal protein A (SpA) the fibrinogen-binding clumping factors (Clfs) and the fibronectin-binding proteins (Fnbps) were studied. Also, potential mechanisms by which these proteins could contribute to staphylococcal virulence and host interaction were investigated.

Wild-type *S. aureus* strains and defined gene knock-out mutants, i.e. strains deficient with respect to expression of one or several cell wall-anchored proteins, were compared with respect to their abilities to induce arthritis and systemic inflammation following intravenous inoculation of mice. The role of the interaction between clumping factor A (ClfA) and fibrinogen for staphylococcal virulence was studied by defibrinogenation of mice with anrod. Also, bacteriological, serological and histological analyses were performed *ex vivo*. *In vitro* assays for macrophage phagocytosis, spleen cell proliferation, and pro-inflammatory cytokine/chemokine release were also used.

Expression of SpA and the Clfs contributed to the development of septic arthritis, and SpA to systemic inflammation. In contrast, expression of the Fnbps had no impact on arthritis development, but triggered severe systemic inflammation in infected mice, characterized by IL-6 production, weight loss and mortality.

SpA expression by *S. aureus* was shown to trigger supraclonal B-cell responses *in vivo* and spleen cell proliferation *in vitro*. Expression of ClfA by *S. aureus* impeded macrophage phagocytosis in a fibrinogen-independent manner, and contributed to the immunostimulatory property of *S. aureus*. ClfA-mediated arthritogenicity was retained despite fibrinogen depletion of mice, indicating that ClfA contributes to staphylococcal virulence through as yet unidentified mechanisms.

In summary, this thesis identifies SpA, Clfs, and Fnbps as virulence factors of *S. aureus*. SpA and Clfs are arthritogenic factors, whereas SpA and Fnbps contribute to the induction of systemic inflammation and mortality. These surface proteins should be evaluated as targets for vaccination against *S. aureus* infections.

Key words: *Staphylococcus aureus*, septic arthritis, sepsis, virulence, cell wall-anchored proteins, surface proteins, fibrinogen.

ISBN 91-628-6255-3

Göteborg, 2004

Chemoattractant Receptor Signaling and Neutrophil Activation

Involvement of the cytoskeleton

Huamei Fu

Department of Rheumatology & Inflammation Research
Göteborg University

ABSTRACT

Neutrophil granulocytes play a vital role in the host surveillance system and form the first line of defense against microbial infections. The migration of neutrophils to an infected/inflamed tissue is guided by chemoattractants released either from intruding microbes or from activated/damaged host cells. Chemoattractants are recognized by neutrophils through chemoattractant receptors that belong to a large family of pertussis toxin-sensitive, G-protein coupled receptors (GPCRs). Ligand occupation of GPCRs generates signals that activate also the bactericidal systems in neutrophils such as secretion and production of superoxide anion. Being as the principal structure of the neutrophil peripheral cytoplasm, the cytoskeleton serves as the motor for all mechanical responses induced by chemoattractants including adhesion, locomotion, cell spreading and secretion. Inappropriate receptor activation and/or deactivation events may impair host defense and cause tissue damage. Thus, neutrophil GPCR activation is under tight control, regulated by various mechanisms at multiple levels. One such mechanism is the cytoskeleton-directed process that desensitizes the activated receptors and shuts the signaling off. Accumulating experimental evidences in neutrophil research have outlined crucial new implications for the role of actin cytoskeleton in neutrophil GPCR activation.

The physical segregation of the activated receptors from the signaling G-proteins and coupling to the cytoskeleton forms one basis for GPCR desensitization. Desensitized GPCRs can be reactivated by subsequent addition of a cytoskeleton-disrupting agent, resulting in superoxide production. Apart from agonist-dependent neutrophil GPCR activation, agonist-independent GPCR activation/reactivation has also been observed. Chemoattractant mediated intracellular Ca^{2+} transients have long been considered essential for neutrophil activation, however, the reactivation of GPCRs occurs without any intracellular Ca^{2+} transient. Despite the large structural similarities and similar cellular responses they induced, some fundamental differences exist between different GPCRs with respect to receptor desensitization/reactivation and intracellular signaling. Even the two very closely related formyl peptide receptors, FPR and FPRL1, use distinct signaling pathways to activate neutrophils. The pro-inflammatory effect mediated through FPR may possibly be used as a new approach to antimicrobial chemotherapy, as suggested by the fact that certain antibiotics (bacterial peptide deformylase inhibitors) promote the bacterial release of FPR-activating peptides.

Key words: neutrophils, G-protein coupled receptors, signaling, cytoskeleton
ISBN 91-628-6250-2



REU-KALENDERN NR 60, FEBRUARI 2005

1-2 mars 2005	BSR Advanced Course:Autoimmune Rheum Diseases www.rheumatology.org.uk	London, UK
3-5 mars 2004	Vlth European Lupus Meeting www.rheumatology.org.uk	London, UK
14 mars 2005	SK Kroniska och Akuta Artriter	
7-11 mars 2005	13th Intensive applied epidemiology course for rheumatologists lisa.mcclair@man.ac.uk	Manchester, UK
19-22 april 2005	BSR www.bsrconference.org.uk	Birmingham, UK
20-22 april 2005	SRF:s Värmöte	Spenshult
25 april 2005	SK Klinisk Neuroimmunologi	
13 maj 2005-02-06	Cutting Edge	Lund
9-11 juni 2005	EULAR www.eular.org	Wien, Österrike
25-29 juni 2005	2nd joint meeting of european calcifiedtissue society www.ectsoc.org	Geneve, Schweiz
15-16 Sep 2005	BSR Foot and Ankle Course www.rheumatology.org.uk	Leeds, UK
12-17 nov 2005-02-06	ACR www.rheumatology.org	San Diego, California, USA
8-11 dec 2005	OARSI 10 th world congress on osteoarthritis www.oarsi.org	Boston Massachusetts, USA
2-6 juni 2006	International Osteoporosis Foundation, Wourld congress www.osteofound.org	Toronto, Canada

