



Inducering av experimentell SLE

Granskning av litteratur med fokus på djurskydd

Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en komplex, kronisk autoimmun sjukdom som kan drabba alla organ i kroppen inklusive hjärna. De flesta av de drabbade patienterna är kvinnor (ca 90%). Symptombilden och svårhetsgraden är mycket individuell. Orsaker till utvecklingen av SLE är inte kända än, men antagligen är det både genetiska, miljö- och andra faktorer som spelar stor roll. Det finns ingen behandling för sjukdomen, den kan bara lindras med anti-inflammatoriska medel.

För att kunna utveckla behandlingar för patienter med SLE är det nödvändigt att få mera kunskap om hur SLE uppstår, vilka genetiska och vilka miljöfaktorer har betydelse vid uppkomsten av denna sjukdom. Både i forskning på människor och murina lupus modeller har samspelet mellan olika faktorer varit i fokus.

Betydelsen av genetiska faktorer kan bäst studeras i spontana musmodeller av SLE. New Zealand Black (NZB) och New Zealand White (NZW) mice, New Zealand Mixed (NZM) mice, MRL/lpr och BXSB/Yaa mm tillhör de mest kända stammarna. Inavel och korsningar av bl.a. dessa stammar har resulterat i ytterligare modeller som uppvisar specifika symptom av SLE. T.ex. SLE NZB/W F1 djuren utvecklar symptom som liknar mest de humana. Även om ingen spontan musmodell representerar helt den humana motsvarigheten, demonstrerar mössen ett spektrum av symptom som är jämförbart med den hos patienter. SLE är ju en heterogen sjukdom med mycket variation även mellan enskilda patienter. Nackdelen med dessa modeller är att mössen utvecklar symptom av SLE tidigast när de är 5-8 månader gamla.

Inducerade musmodeller av SLE utvecklades i syfte att kunna studera mekanismer på cellulär nivå.

De mest kända och använda modellerna är Pristan-inducerad och GVHD- (acute or chronic graft-versus host disease) inducerad SLE. Pristan är en mineralolja; den kan också utvinnas från hajleverolja som en naturlig mättad terpenoid, och finns också i magen hos vissa fåglar. Intraperitoneal injektion av Pristan utlöser en kronisk inflammation i bukhålan med produktion av antikroppar som angriper egna organ vilket leder till utveckling av SLE-liknande symptom. Autoantikroppar karakteristiska vid human SLE har påvisats. Den andra modellen (GVHD) skapas genom inokulering med suspension av t.ex. mjältceller från en specifik donator, vilket framkallar en autoimmun reaktion hos djuren med efterföljande utveckling av SLE symptom. En allvarlig komplikation vid SLE hos människor är njurinflammation. Njurpatologi kan ses i möss när Pristanmodellen används, men inte vid injektion av celler.

Det har rapporterats att även andra substanser/alternativa oljor kan framkalla symptom som liknar SLE; t.ex. squalene, som användes som adjuvans i humana vacciner, hexadekan, IFA. Det är möjligt att de inte är lika effektiva som Pristan. Mera validering behövs både när det gäller effektiviteten att framkalla SLE symptom och om dessa substanser skulle vara skonsammare för djuren.

Det är svårt att hitta i litteratur hur djurens välfärd påverkas direkt efter injektion av Pristan, d.v.s. innan symptom för SLE utvecklas. Det finns inte heller så många publikationer som beskriver djurens reaktioner (smärta) efter behandling med Pristan. Pristan orsakar inflammation i bukhålan (peritonit) som är en mycket smärtsam process hos människa. Om den lämnas obehandlad kan den leda till döden. Det finns ingen anledning att tro inflammationen skulle vara mindre smärtsam hos möss, även om de uppvisar få eller inga tecken på smärta.

I standardprotokollet för inducering av SLE med Pristan är volymen som ges i.p. 0.5ml. Denna volym inducerar SLE i de flesta musstammar utan fenotyp. Det finns indikation att det skulle kunna vara möjligt att minska volymen av Pristan med bibehållen induktion av SLE. Minskade volymer Pristan torde ge mindre irritation i bukhålan, och borde således vara skonsammare för djuren.

Hur mindre volymer av Pristan påverkar induktion av specifika SLE-symptom, främst nefrit och reumatoid artrit är inte fastställt. Flera undersökningar behövs för att kunna utvärdera detta. Det är också svårt att hitta validerade alternativa metoder för inducering av SLE. Det behövs mera forskning även på detta område.

Referenser:

Jaxmice, JAXorg

Animal Welfare issues related to the ascites method for producing monoclonal antibodies, National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.

Appleby P, et al. Clin.exp.Immunol (1989, 78,449-453)

Systemic lupus erythematosus: Methods and Protocols, Methods in molecular biology, vol 1134. Chapter 9

Perry D et al. Journal of Biomedicine and Biotechnology, (2011, vol 2011, Article ID 271694)

Williams S et al. BMC Immunology. 2014,15:23

