

De tyglade immunförsvaret

En forskares envishet och en liten sjuk mus. De är centrala i berättelsen om hur ny, viktig kunskap om immunförsvaret växte fram. Det handlar om så kallade regulatoriska T-celler, som har en bromsande effekt på alltför aktiva immunceller och som därmed hindrar deras attacker på frisk vävnad. Stora förhoppningar är knutna till de här bromsande cellerna, som tros kunna användas i effektiva behandlingar mot autoimmuna sjukdomar. För fundamentala upptäckter om regulatoriska T-celler får tre forskare dela på 2017 års Crafoordpris i polyartrit: Shimon Sakaguchi, Japan, Fred Ramsdell, USA, och Alexander Rudensky, USA.

Kroppens immunförsvaret ska skydda oss från infektioner av olika slag. Men immunförsvaret kan ibland bli övernitiskt och gå till attack mot normala vävnader. Sjukdom som uppstår när immunförsvaret förstör friska celler kallas autoimmun sjukdom. Polyartrit, som är ett samlingsnamn för reumatiska ledsjukdomar, typ 1 diabetes och multipel skleros (MS), är exempel på autoimmuna sjukdomar. Autoimmun sjukdom kan också uppstå i många organ, som sköldkörteln, binjuren eller huden. Dessa sjukdomar skapar stort lidande och för tidig död hos miljoner människor runt om i världen och det saknas botande behandling. Däremot finns flera bromsande behandlingar, bland annat mot ledgångsreumatism, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit. Tidigare fick patienter med dessa sjukdomar ofta svåra rörelsehinder, men tack vare de bromsande behandlingarna kan de numera behålla sitt friska liv i mycket större utsträckning.

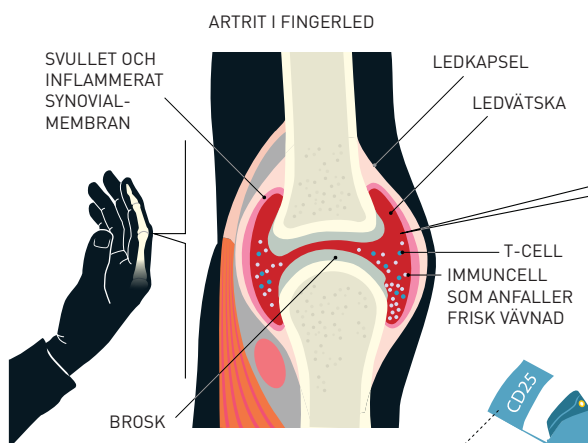
Pristagarnas upptäckter rör en särskild celltyp i immunförsvaret – de regulatoriska T-cellerna, som också kallas Treg. Dessa celler kan liknas vid ordningsvakter, som håller efter andra celler i immunförsvaret, nämligen de som angriper frisk, kroppsegen vävnad. Ordningsvakterna kan både upptäcka och bromsa överhettade kollegor som riktar sina aggressiva anfall åt alla håll, både mot farliga inkräktare och friska celler. Ordningsvakterna kan spreja dessa potentiella krutdurkar med hämmande immunhormoner, så kallade cytokiner, eller störa deras ämnesomsättning, så att de blir förlamade, eller fästa sig själva på deras yta och där signalera hur de ska bete sig. Följden blir att vita blodkroppar som egentligen vill attackera frisk vävnad hindras från sin fortsatta framfart – de kan inte föröka sig och de kan inte fortsätta med sina aggressiva angrepp på normala celler.

Flera säkerhetskontroller i immunförsvaret

Immunförsvaret har flera sätt för att förebygga eller förhindra angrepp på friska celler. När det blir fel i ett eller flera av dessa säkerhetssystem kan autoimmun sjukdom uppstå. Ett vanligt fel, som många men inte alla personer med autoimmuna sjukdomar har, är att de bromsande ordningsvakterna är för få eller störda i sin funktion. Avvikelser kring dessa hämmande celler ser olika vid olika autoimmuna sjukdomar – de kan till och med se olika ut vid samma sjukdom hos olika personer. Här saknas fortfarande kunskaper innan visionen om nya läkemedel kan förverkligas, men de stora dragen är övertygande klarlagda: Allt talar för att immunförsvarets egna vakter kommer att kunna användas för att hålla ordning på immunförsvarets skadliga celler. Det betyder att man i framtiden sannolikt kan använda en mekanism som finns normalt i kroppen för att hindra autoimmuna reaktioner. Här har årets Crafoordpristagare spelat en avgörande roll.

Ordning och reda i immunförsvaret

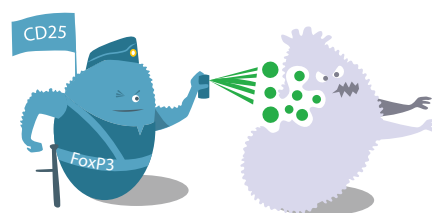
Ibland gör celler i immunförsvaret felaktiga bedömningar av vad som är farligt och angriper frisk vävnad. Om det rör sig om en led uppstår då ofta en inflammation med smärta, värmekänsla och svullnad, som i den sjuka delen av leden nedan. Regulatoriska T-celler fungerar som ordningsvakter i immunförsvaret och hindrar normalt immunceller från att angripa kroppsegen vävnad.



Regulatoriska T-celler har ett protein på ytan som kallas CD25. Detta protein är en markör som gör att man lätt kan känna igen dem.

REGULATORISK T-CELL

IMMUNCELL SOM ANFALLER FRISK VÄVNAD



1 Den regulatoriska T-cellen kan spreja cytokiner på en immuncell som gör fel.

2 Den kan också fästa sig på ytan av denna cell och på så sätt styra den.



3 T-cellen kan dessutom störa immuncellens ämnesomsättning så att den blir paralyserad av energibrist.

Aggressiva celler är bra – för aggressiva är skadliga

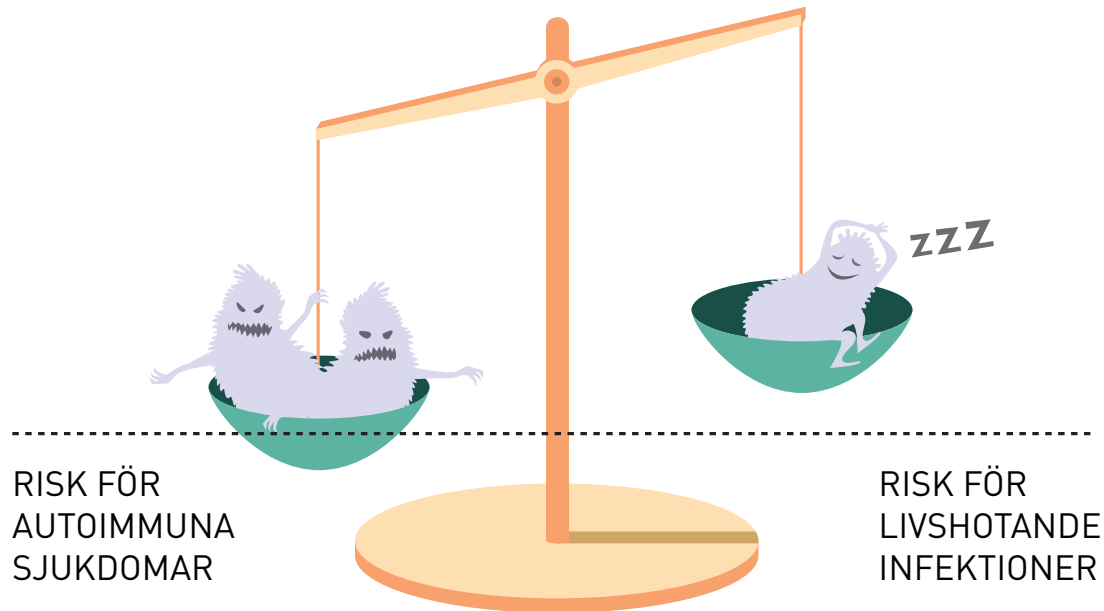
Genom historien har vissa infektioner, som digerdöden och spanska sjukan, dödat ett mycket stort antal människor under kort tid. Det är därför livsviktigt att ha ett immunförsvaret som reagerar snabbt och aggressivt. Immunförsvaret måste samtidigt vara tolerant och skona frisk kroppsegen vävnad och vänliga bakterier i tarmfloran. Att immunförsvarets celler gör rätt och är aggressiva respektive toleranta vid rätt tillfällen är helt avgörande för hur friska vi får förbli. Vid en alltför hög aggressivitet mot kroppsegen vävnad kan autoimmun sjukdom uppstå och vid för hög tolerans lämnas spelrum åt bakterier och virus.

Det har sedan många år varit känt att T-celler väljs bort och instrueras att dö om de är alltför aggressiva eller toleranta. Det har också länge varit känt att detta urval sker i tymus, som på svenska kallas brässen, ett organ som sitter nära hjärtat i brösthålan och som är aktivt framför allt hos små barn. Ibland lyckas potentiellt skadliga T-celler ta sig ut i kroppen, trots att de borde ha valts bort vid granskningen i brässen. Dessa T-celler kan vara alltför nitiska i sin vilja att skydda kroppen mot farliga inkräktare och om de aktiveras och börjar föröka sig kan de orsaka problem. De har för kort stubin och slår åt alla håll, mot bakterier och virus med samma kraft som mot frisk vävnad och kan som en följd av detta skada kroppen.

Envis forskare jobbade i motvind

Redan på 1960-talet fanns teorier om att det skulle kunna finnas bromsande celler i immunförsvaret, celler som skulle kunna hålla tillbaka övernitiska celler som går till angrepp mot kroppsegen vävnad. En del observationer talade för att teorierna kunde stämma. Senare blev dessa studier avfärdade som övertolkningar eller som felaktigt utförda. Detta medförde att hela forskningsområdet föll i träda. Jakten på immunförsvarets bromsande celler omgavs av ett löjets skimmer och ingen forskare som

ville bli tagen på allvar kunde längre ägna sig åt detta område. Den japanske immunologen **Shimon Sakaguchi** var dock övertygad om riktigheten i teorierna. Han kämpade ensam på i sina försök att identifiera dessa bromsande immunförsvarsceller, som han slutligen lyckades återfinna inom en cellpopulation där tidigare forskare inte hade letat.



Lagom är bäst: Celler i immunförsvaret ska vara aggressiva och gå till angrepp mot farliga inkräktare. Om immuncellerna är alltför aggressiva kan de börja angripa frisk vävnad, vilket kan leda till autoimmun sjukdom. Om cellerna tvärtom är för passiva kan de skona farliga bakterier och virus. En bra immuncell känner av balansen och är aggressiv eller tolerant vid rätt tillfällen.

Shimon Sakaguchi gjorde sina första fynd i början av 1980-talet när han metodiskt opererade bort tymus på nyfödda möss. Tymus har en viktig funktion i immunförsvaret eftersom T-celler, som först utvecklas i benmärgen, mognar där. T-celler, som är mycket viktiga i immunförsvaret, är en förkortning av just tymusberoendeceller. Under mognaden instrueras T-cellerna till olika specialfunktioner. En del blir mördarceller, som ska döda celler som infekterats av virus eller bakterier. Andra blir hjälparceller, som kan ses som viktiga befäl för att samordna försvaret. Hjälparcellerna kan utsöndra olika cytokiner som aktiverar andra celler i immunförsvaret, som då kan göra rätt insats för att oskadliggöra en inkräktare.

Shimon Sakaguchi upptäckte att möss som fick brässen bortopererad vid tre dagars ålder fick svår autoimmun sjukdom med dödliga angrepp på äggstockarna. Men om mössen direkt efter brässens borttagande fick en överföring av T-celler från andra möss, som inte fått brässen borttagen, så slapp de få autoimmun sjukdom. Sakaguchi drog den korrekta slutsatsen att det finns T-celler som ska hålla tillbaka kollegor, som felaktigt angriper kroppsegen vävnad. Han slöt sig också till att dessa hämmande T-celler utvecklas i brässen under mössens tre första levnadsdygn. Detta gick emot den förhärskande dogmen och endast ett fåtal forskare uppmärksammade hans rön och gjorde egna studier av fenomenet.

Shimon Sakaguchi fortsatte att metodiskt transplantera olika slags T-celler till sjuka möss. På så sätt

lyckades han tio år senare, 1995, att isolera de celler som numera kallas regulatoriska T-celler, som känns igen eftersom de på sin cellyta har ett protein, en "flagga", som kallas CD25. Efter publiceringen av dessa upptäckter började allt fler forskare intressera sig för hämmande T-celler, men många var fortfarande tvivlande och pekade bland annat på att "flaggan" CD25 också kunde förekomma på cellytan av T-celler med helt andra funktioner. Fanns det verkligen en unik grupp av T-celler som endast hämmar immunreaktioner, och vilket gåtfullt maskineri i cellen styr i så fall detta?

Liten sjuk mus viktig för gåtans lösning

Den amerikanske immunologen Fred Ramsdell närmade sig forskningsfältet från ett helt annat håll. Han intresserade sig för möss som föds med en svår, autoimmun sjukdom som kan angripa hud, bukspottkörtel, njurar och tarmar, vilket gör att de dör kort efter födseln. Dessa möss kallas scurfy-möss och man visste att sjukdomen ärvs via X-kromosomen. Fred Ramsdell bestämde sig för att identifiera exakt vilken gen som var förändrad hos dem. Han ville också ta reda på hur genen fungerade.

Ramsdell gick metodiskt till väga. Han avlade fram och korsade en stor mängd möss, där delar av genomet var förändrat för att på så sätt successivt snäva in söksområdet. Slutligen ringade han in den gen som i dag kallas FOXP3. Den är förändrad hos scurfy-möss, och den kan därför inte producera det protein som genen "kodar" för, alltså det protein som genen har i uppgift att tillverka. Detta protein, som också kallas FOXP3, visade sig vara en så kallad transkriptionsfaktor, ett protein som binder till andra gener i arvsmassan och på så sätt kan styra om dessa gener i sin tur ska producera olika proteiner eller inte.

När Ramsdell var i slutskedet av sin undersökning bad han ett antal barnläkare runt om i världen att undersöka vävnadsprover från sina patienter för att se om några av dem hade avvikelser på den mänskliga motsvarigheten till genen FOXP3. Det gav napp nästan direkt – barn med den medfödda sjukdomen IPEX, som står för immundysreglering, polyendokrinopati, enteropati och X-kromosom, visade sig ha förändringar i den gen som motsvarar FOXP3. Barn med IPEX föds vanligen med diabetes och autoimmuna angrepp på hud och tunntarm och de måste snabbt få en stamcells-transplantation för att kunna överleva. Att ringa in den avvikande genen vid IPEX var ett genombrott för förståelsen av både denna och andra autoimmuna sjukdomar och dessa artiklar publicerades 2001. Men fortfarande var en huvudfråga höljd i dunkel: Vilken var den exakta orsaken till att brist på FOXP3-protein gav autoimmun sjukdom, exakt hur påverkades immunförsvaret av detta protein?

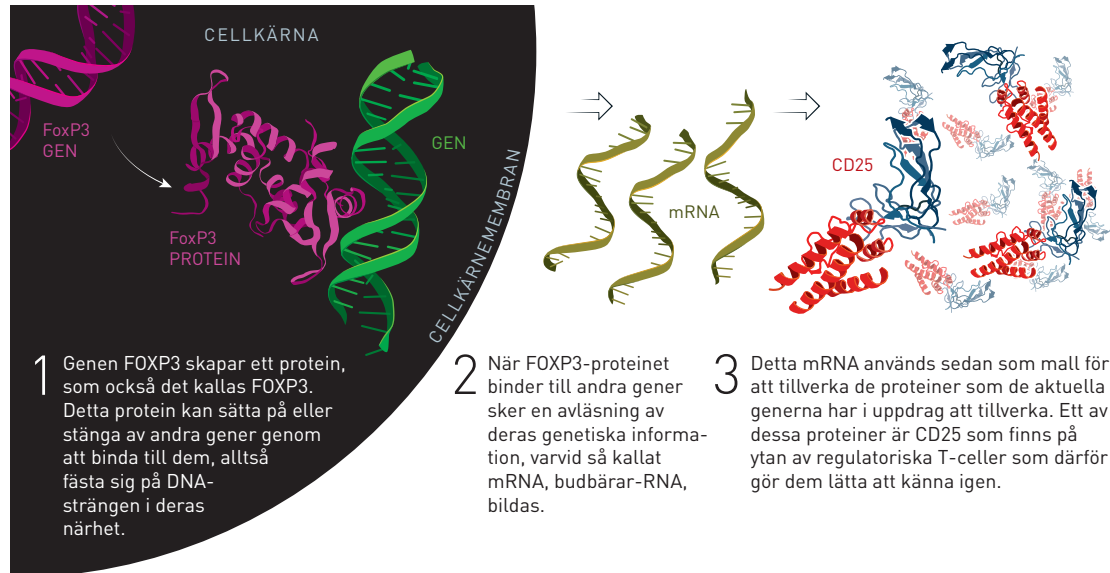
Allt knyts samman och blir begripligt

Det skulle dröja två år innan svaret kom från de tre forskare som arbetade oberoende av varandra, men vars trådar nu tvinnades samman: Shimon Sakaguchi, Fred Ramsdell och Alexander Rudensky. Den sistnämnde prövade att slå ut FOXP3-genen hos möss genom att skapa så kallade knockoutmöss, där genomet är förändrat för att undersöka effekten av enskilda gener. Försöket visade att möss utan tillverkning av proteinet FOXP3 inte kan bilda regulatoriska T-celler och därför drabbas av svår, medfödd autoimmun sjukdom. Sakaguchi och Ramsdell kom i sina studier fram till samma slutsats, nämligen att genen FOXP3 är en startknapp i ett stort genprogram som mynnar ut i att vissa T-celler skolas till ordningsvakter, som ska hålla efter omdömeslösa kollegor som angriper den kropp de är satta att skydda. Sakaguchis och Ramsdells tidigare upptäckter kunde således länkas ihop, och nu öppnades ett helt nytt forskningsfält som snabbt fick en explosiv utveckling.

Som en följd av detta har pusselbitarna en efter en lagts till varandra, i en dynamisk utveckling där Rudensky och Sakaguchi har varit ledande och bidragit med ytterligare viktiga upptäckter. Nu finns

kunskap om hur de regulatoriska T-cellerna utvecklas, hur de fungerar och hur de kan styras. Det är också känt att dessa celler ofta visar störningar hos patienter med artrit eller andra autoimmuna

Startknappen för immunförsvarets broms



sjukdomar. I dag pågår en stor mängd kliniska prövningar runt om i världen, där forskarlag på olika sätt försöker kontrollera regulatoriska T-celler för att förstå och använda sig av immunförsvarets egna mekanismer för att skydda kroppen från autoimmuna angrepp.

Målet är att använda den mekanism som finns normalt i kroppen för att dämpa ett alltför aktivt immunförsvaret som angriper kroppsegen vävnad. Visionen är att det på sikt ska möjliggöra en ännu mer effektiv och i bästa fall botande behandling av polyartrit och andra autoimmuna sjukdomar.

LÄNKAR OCH LÄSTIPS

Mer information om årets pris finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, <http://kva.se/crafoordpriset> och www.crafoordprize.se

Vetenskapliga artikel

www.nature.com/ni/focus/regulatory_tcells/classics/pheno.html

www.nature.com/nri/journal/v14/n5/fig_tab/nri3650_F1.html

Intervju

Alexander Rudensky: www.youtube.com/watch?v=4kgNr9ecF2Y

PRISTAGARNA

SHIMON SAKAGUCHI

Född 1951. Professor vid Osaka University, Japan.

www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/experimentalimmunology/

FRED RAMSDELL

Född 1961. Forskningschef vid Parker Institute for Cancer Immunotherapy, San Francisco, CA, USA.

www.parkerici.org/about

ALEXANDER RUDENSKY

Född 1956. Professor, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.

www.mskcc.org/research-areas/labs/alexander-rudensky

Redaktion:
Sakkunniga: ledamöter av Kungl. Vetenskapsakademien
Text: Annika Lund
Illustrationer: Johan Jarnestad/Infographics.se
Redaktör: Jessica Balksjö Nannini
©Kungl. Vetenskapsakademien