

Genkendelsen i gentagelsen

Immunforsvaret har siden slutningen af det 19. århundrede været genstand for stigende interesse fra det videnskabelige samfund. Ikke mindst gennem det seneste år, hvor mange - også uden for det sundhedsfaglige område - har fået ørerne tudet fulde om betydningen af immunforsvarets rolle i genkendelsen af for eksempel virus, og hvordan en vaccines evne til at etablere denne genkendelse har betydning på en global skala uden sidestykke.

En anden måde at tænke om immunforsvaret på

Jeg vil gerne starte denne historie om immunforsvaret med et citat fra en af de mest betydningsfulde kvinder i videnskab til dato:

"I call 'self' any part of the body, and 'non-self' any part of the rest of the universe. I also assume that the immune system doesn't care about these categories, but that its primary goal is to recognize danger."

Polly Matzinger, 1994

Polly har ændret den måde vi tænker på om kroppens immunforsvar ved at opstille den såkaldte "Danger model". Fra en forståelse af immunforsvaret som værende et forsvar mod alt udefrakommende, har hun hjulpet os til en bedre forståelse af, at alt der ikke er os "selv" ikke nødvendigvis udgør en fare. Et eksempel er bakterierne i vores tarmflora, som er en vigtig del af at holde vores fordøjelse i balance. Samtidig påpeger hun også, at kroppen selv kan udgøre en fare for os. Dette gør sig i slående grad gældende i forbindelse med udviklingen af kræft. Heldigvis er vores immunforsvar i langt de fleste tilfælde på forunderlig vis i stand til at skille skidt fra kanel, således at en fjendtlig bakterie eller en muteret kræftcelle bliver slået ned, endda før vi opdager dens tilstedeværelse. Vores immunforsvar er som et mikrokosmos af evolution, som hele tiden udvikles og forbedres, fintunes og justeres, trænes og testes.

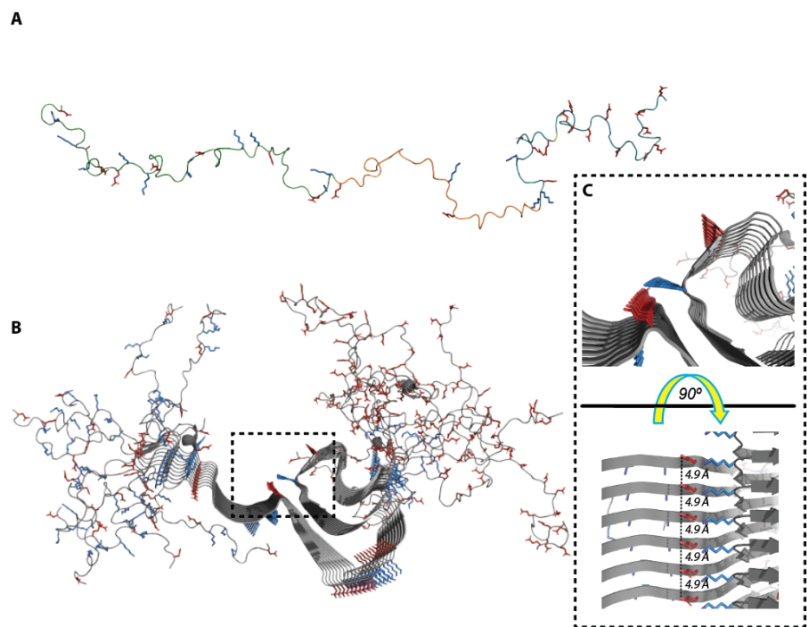
I mit Ph.D.-projekt har jeg rejst ind i dette mikrokosmos, og jeg har undersøgt, hvordan denne evolution finder sted, og i særlig grad hvad der sker, når tolerancen brydes og autoimmune sygdomme opstår.

Hvad sker der, når genkendelse rammer forkert?

Autoimmune sygdomme som diabetes, leddegigt eller Parkinsons opstår, når immunforsvaret mistolker noget ufarligt i vores krop som noget farligt. Dermed aktiveres immunforsvaret, og det begynder at angribe "faren" - som regel vedholdende og med stigende intensitet. Mange kender til uønsket aktivering af immunforsvaret i forbindelse med for eksempel allergi. Allergi kan give mindre alvorlige symptomer som røde øjne, snottet næse eller øm hals, men også mere alvorlige symptomer som hastigt faldende blodtryk og åndedrætsbesvær. Det gunstige ved denne form for aktivering af immunforsvaret er, at aktiveringen på sigt kan undgås ved at udsætte sig selv i mindst mulig grad for den aktiverende stimuli, hvad enten det være sig pollen, kattehår eller peanuts. Hvis immunforsvaret derimod aktiveres af noget, der på alle tidspunkter er tilstede i kroppen, såsom et protein i hjernen eller cellers eget DNA, er det ikke muligt at undgå en konstant eksponering. Dette vil betyde, at immunforsvaret over tid vil begynde at nedbryde det væv, hvor aktiveringen finder sted.

Immunforsvarets måde at genkende og skelne mellem farligt og ufarligt på er i høj grad koblet til genkendelsen af mønstre. Mønstre opstår som resultat af gentagelse. På mikroskopisk niveau er celler, bakterier og proteiner i stor udtrækning opbygget af et relativt begrænset udvalg af byggesten. Man kan forestille sig disse byggesten som LEGO-klodser. Til at opbygge et protein findes 20 forskellige aminosyrer eller "klodser", og alle proteiner i vores krop består af en nøje bestemt sammensætning af disse 20 klodser. Man kan forestille sig stor variation i sammensætningen af disse klodser, hvilket også er grunden til, at vores øjne set udefra har meget lidt tilfælles med vores næse eller ører, men de er altså i store træk bygget med de samme byggesten. De mønstre der opstår i organiseringen af klodserne til vores egen krop, er vores immunforsvar trænet til ikke at reagere på. Hvis der derimod kommer en bakterie, som arrangerer sine klodser på en anden måde, er det noget vores immunforsvar er rigtig skarp til at genkende. Dette foregår gennem nogle receptorer eller "senser", der meget naturligt kaldes mønstergenkendelsesreceptorer. Disse receptorer findes på overfladen af immunceller, og de har en stor spændvidde i deres mønstergenkendelse. Som nævnt vil nogle receptorer kunne genkende, hvis en bakterie har en anden organisering af LEGO-klodserne. Andre receptorer vil kunne opdage ændringer i sammensætningen af klodser på overfladen af for eksempel en kræftcelle. Andre receptorer igen er specialiserede i genkendelsen af mønstre, hvor der er en bestemt afstand mellem bestemte LEGO-klodser; for eksempel de klodser, der har en bestemt elektrisk ladning. Det er altså organiseringen, rækkefølgen og ladningen af LEGO-klodserne, som kan være afgørende for immunforsvarets genkendelse og aktivering.

Lad os forestille os, at vi har et protein, der består af 100 LEGO-klodser. Vi har 20 forskellige slags klodser repræsenteret ved 20 forskellige farver. Hvis vi sammensætter de 100 klodser på nogenlunde tilfældig vis med klodserne placeret direkte i forlængelse af den forrige, vil der sjældent opstå mønstre, der er let genkendelige. Hvis vi derimod laver 30 eller flere "strenge" af dette protein, hvor vi ikke placerer disse strenge i forlængelse af hinanden, men i stedet præcist oven på hinanden, vil der opstå sekvenser og dermed mønstre, som er langt mere genkendelige.



A) Proteinet alfa synuclein har i sig selv ikke nogle let genkendelige mønstre. B) Hos patienter med Parkinsons sætter proteinet sig sammen på langs og danner lange fibriller. C) I bestemte områder af disse fibriller har afstanden mellem de enkelte strenge et mønster, som genkendes af nogle immunreceptorer.

Nye mønstre opstår

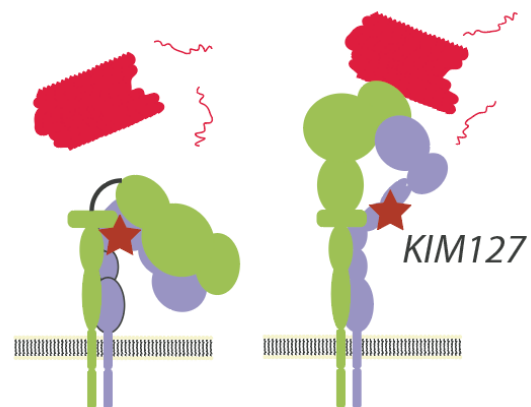
I hjernen har vi et protein kaldet alfa synuclein, som godt kunne have været repræsenteret med LEGO-klodsproteinet beskrevet ovenfor. Det er et protein, der består af 140 aminosyrer, altså LEGO-klodser, og i sammensætningen af disse klodser til en lang kæde opstår ingen tydelige mønstre. Alfa synuclein er et protein, som vi har rigtig meget af i hjernen. 1 % af det totale protein i hjernens celler er præcis dette protein, og det skal ses i sammenhæng med, at hjernen indeholder mere end 16.000 forskellige proteiner. Funktionen af dette protein er ikke fuldt beskrevet, men det har blandt andet en funktion i afsendelsen af signal fra en hjerne-celle til en anden. Hvis for meget af dette protein bliver holdt sammen på for lidt plads, begynder det at sætte sig sammen på en måde, der minder om det plan, jeg beskrev ovenfor. Lange strenge placeret præcist oven på hinanden. Det skaber et område med mønstre, der kan genkendes af en særlig gruppe af receptorer.

Kan immunforsvaret påvirkes udefra?

Patienter der lider af Parkinsons sygdom har store problemer med sammensætningen af alfa synuclein-strukturer. I hjernen på Parkinsons-patienter dannes store klumper bestående af tusindvis af det samme protein, nemlig alfa synuclein. Vi forestillede os, at dette kunne være en del af årsagen til den immunaktivering, der foregår i hjernen hos Parkinsons-patienter og den dertilhørende ødelæggelse af hjernevæv.

For at kunne undersøge dette spørgsmål har vi benyttet os af nogle modeller, der kan beskrive forskellige tilstande i hjernen enten i rask eller syg tilstand. I vores første model undersøgte vi, om der var en forskel på immuncellers genkendelse af alfa synuclein, når proteinet var i sin "raske" tilstand og sammenlignede det med, når det var i sin "syge" tilstand og havde klumpet sig sammen på den måde, som vi ser hos patienter med Parkinsons. Vi så tydeligt, at immunforsvarets genkendelse var størst, når proteinet havde sin "syge" form. Efterfølgende ville vi undersøge, om vi kunne påvirke immunceller til at blive bedre til at fjerne disse "syge" strukturer og dermed mindske deres mulighed for at aktivere

immunforsvaret yderligere. Den receptor, som vi ved genkender nogle af de mønstre, der opstår i det "syge" protein, findes på overfladen af bestemte immunceller i en aktiv form og en inaktiv form. I den inaktive form er receptoren bøjet ind mod celleoverfladen og kan derfor ikke få kontakt i det område, hvor den er i stand til at binde det "syge" protein. Det er muligt at tvinge denne receptor over i sin udstrakte og aktive form ved at tilsætte et antistof, der hedder KIM127. Når antistoffet kommer i kontakt med immuncellerne, vil det tvinge receptorerne til at strække sig ud i deres aktive form. Vi fandt ud af, at når vi tilsatte dette antistof til immuncellerne, fjernede de ca. 60 % flere af de "syge" proteiner.



En receptor kan aktiveres ved tilsætningen af et antistof. Denne aktivering giver receptoren mulighed for at genkende mønstre.

Ny behandling kan være på vej

Dette fund var rigtig stort for os, da det viser en mulig mekanisme i immunforsvaret, der kan være med til ikke bare at symptombehandle Parkinsons, som er den eneste behandlingsmetode i dag, men faktisk dæmpe eller helt stoppe udviklingen af sygdommen. Da vi har testet på celleniveau og endnu ikke testet behandlingen på patienter, er der stadig et stykke vej, før patienterne vil have gavn af forskningen. Der er et stigende behov for behandling på området, da en forventet øget levealder også giver øget risiko for udvikling af autoimmune sygdomme i hjernen såsom Alzheimers og Parkinsons. Alligevel har vi vist, at denne stigende udfordring har løsningsmuligheder.

Ved at forstå den måde immunforsvaret genkender "fare" på, og den måde vi kan påvirke immunforsvaret i den mest gavnlige retning, kan vi blive bedre til at behandle nutidens kendte sygdomme. Samtidig vil denne forståelse også i stor grad udvide vores muligheder for at udvikle ny behandling og forebyggelse mod sygdomme, vi endnu ikke kender til.