



## Kroppens försvarare

**Varje dag, timme, minut och sekund dukar myriader av små angripare under i kampen mot vårt immunförsvar. Immunförsvaret har en fantastisk förmåga att snabbt upptäcka fiender av olika slag och sätta in lämpliga motattacker. Men hur går det till? 2011 års Nobelpristagare i fysiologi eller medicin har gett oss svaret.**

Sannolikt är du just nu under attack – läskiga gäster smyger runt på din hud och förmodligen också inne i din kropp. Men lugn, lika sannolikt är att ditt immunförsvar har situationen under kontroll. Om det inte redan har upptäckt och reagerat mot fienden så kommer det snart att göra det.

Immunförsvaret har snillrika knep för att kunna aktiveras just när det behövs, utvecklade genom årmiljoner för att överlista och slå ut olika former av mikroorganismer, som bakterier, virus, svamp och parasiter. Fram till alldeles nyligen har dessa hemligheter även varit dolda för människan själv, något som **Bruce Beutler, Jules Hoffmann** och **Ralph Steinman** har ändrat på genom sina upptäckter.

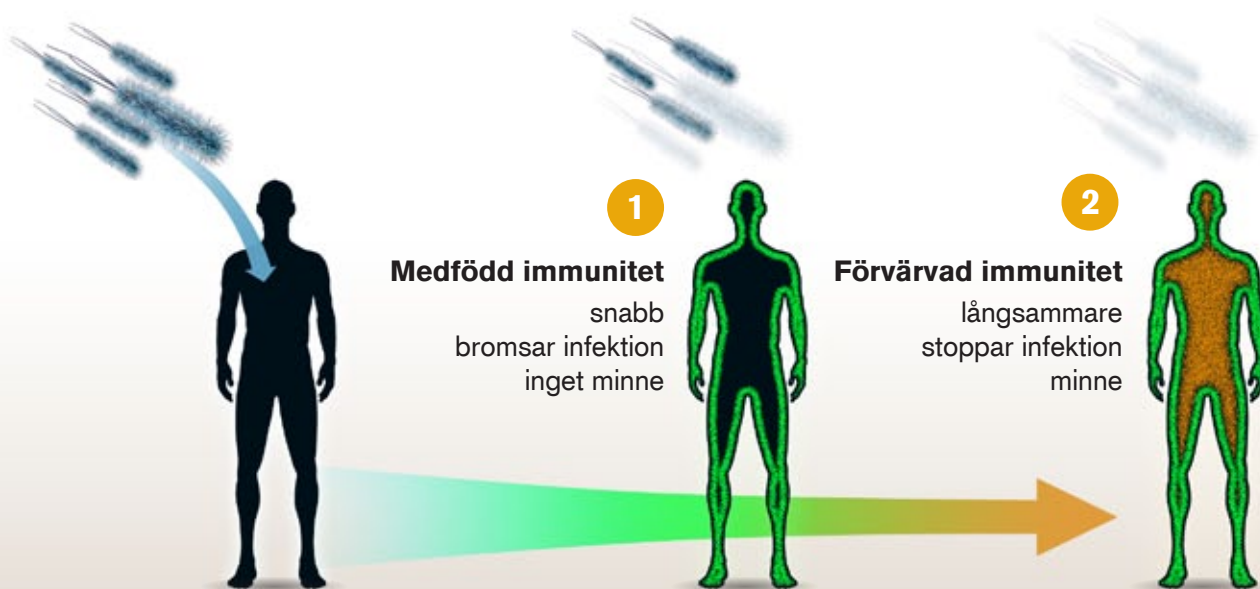
## Immunförsvarets dubbla försvarslinjer

Under 1900-talet har vetenskapen gjort stora framsteg i förståelsen av människans immunförsvar. Bilden har vuxit fram av ett system som består av två separata delar som bekämpar angripande mikroorganismer på olika sätt, men som också samverkar. Dessa två försvarslinjer kallas det medfödda immunförsvaret och det förvärvade immunförsvaret.

Snabbast att reagera är alltid det medfödda immunförsvaret. Det kallas så eftersom det i stort sett finns färdigprogrammerat sedan födseln och ser likadant ut genom hela livet. Till dess vapenarsenal hör en förmåga att snabbt kunna orsaka en inflammation som slår ut de flesta mikroorganismer. Det kan också fungera på andra sätt, till exempel genom att sända ut ett bombardemang av små proteiner, peptider, som bryter ner bakteriers cellväggar.

Om mikroorganismer bryter igenom denna försvarslinje aktiveras det förvärvade immunförsvaret med sina T- och B-celler. De senare har en viktig funktion genom sin förmåga att bilda antikroppar. Denna reaktion kommer senare men är i gengäld mer effektiv och kan helt eliminera kvarvarande mikroorganismer från kroppen.

Det förvärvade immunförsvaret har fått sitt namn eftersom det utvecklas successivt under livets gång. Under en infektion tränas grupper av T-celler upp för att angripa just den specifika mikroorganismen, eller för att stimulera B-celler att bilda antikroppar. Efter genomgången infektion lever några av T-cellerna och B-cellerna kvar i kroppen som minnesceller. Det gör det möjligt att mobilisera försvaret snabbare och kraftfullare nästa gång samma mikroorganism attackerar. Det är denna mekanism som gör att det går att vaccinera individer mot framtida infektioner.



## Immunsystemet

När vi infekteras av sjukdomsframkallande mikroorganismer som bakterier, virus, svampar och parasiter, aktiveras immunsystemet. Det förlöper i två steg: först bromsar det medfödda immunförsvaret infektionen, sedan elimineras bakterier och virus av det förvärvade immunförsvaret.

Det finns idag detaljerad kunskap om hur immunförsvaret, särskilt det förvärvade, bekämpar mikroorganismer. Upptäckter kring hur antikroppar är uppbyggda och hur T-celler känner igen främmande ämnen har tidigare belönats med Nobelpris.

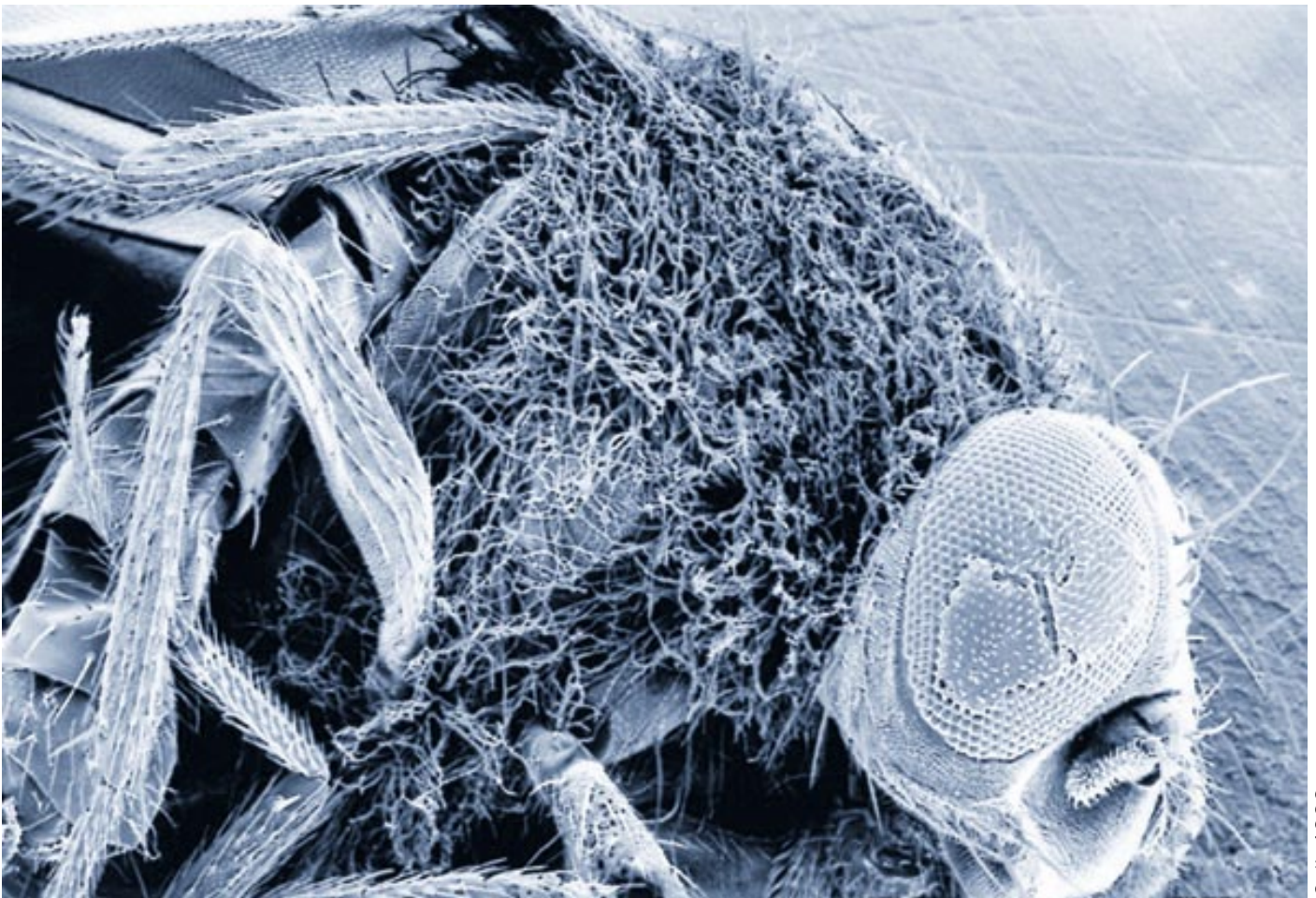
Men hur allt startar har varit desto mer gåtfullt. Ingen har kunnat förklara hur det medfödda immunförsvaret aktiveras när en mikroorganism kommer i kroppen, och inte heller hur de två försvarslinjerna kommunicerar med varandra. Det krävdes ytterligare upptäckter i Nobelprisklass för att avslöja immunförsvarets knep för upptäckt och attack.

## Bananflugans dolda känslspröt

Det medfödda immunförsvaret är det evolutionärt äldsta av de två försvarslinjerna. Många äldre djurarter, som insekter och maskar, har endast denna typ av försvar. För vetenskapen är det dock det medfödda immunförsvaret nykomlingen av de två försvarslinjerna. Det har börjat utforskas på allvar först under de senaste 20 åren.

En av de största gåtorna var hur detta försvar aktiverades när det kommer i kontakt med mikroorganismer. Många forskare trodde länge att cellerna i det medfödda immunförsvaret saknar förmåga att skilja mellan olika angripare, och att det inte triggas av någon specifik utlösande faktor. Det gick därför under namnet ”icke-specifik immunitet”. **Jules Hoffmann** slog år 1996 slutligen hål på denna föreställning genom sina upptäckter rörande bananflugans immunförsvar.

Han var intresserad av hur bananflugan bemästrar infektioner och studerade flugor med mutationer i olika gener, bland annat den så kallade Toll-genen som var känd för dess roll vid embryots utveckling. Tidigare forskningsfynd hade också pekat på att Toll-genen var viktigt för bananflugans immunförsvar, men Jules Hoffmann var den förste som kunde visa att den var inblandad i avkännandet av främmande mikroorganismer.



Cell. 1996

En av Jules Hoffmans flugor har dukat under i en svampinfektion eftersom den saknar fungerande Toll-receptor.

När Jules Hoffmann utsatte flugor med en mutation i Toll-genen för en svampinfektion dog de till skillnad från andra flugor som lyckades bekämpa infektionen. Genen var uppenbarligen oundgänglig för ett fungerande immunförsvar, och Jules Hoffman kunde dra slutsatsen att den kodar för en receptor, en mottagare, som känner igen mikroorganismer och aktiverar det medfödda immunförsvaret.

## Toll = Tokigt

Christiane Nüsslein-Volhard upptäckte att Toll-genen är en av de viktigaste för embryots utveckling och fick Nobelpriset 1995. Det sägs att namnet myntades efter att hon sett en banfluga med märkligt utseende och utbrustit "das war toll!" (det var "fantastiskt", eller "tokigt").

## Möss och människor har också känselspröt

Upptäckten av det medfödda immunförsvarets känselspröt i bananflugan var ett stort vetenskapligt genombrott. Men fungerar det på samma sätt hos däggdjuren? Svaret kom två år senare från **Bruce Beutler**. Hans upptäckt var frukten av många års forskning som från början hade ett helt annat syfte.

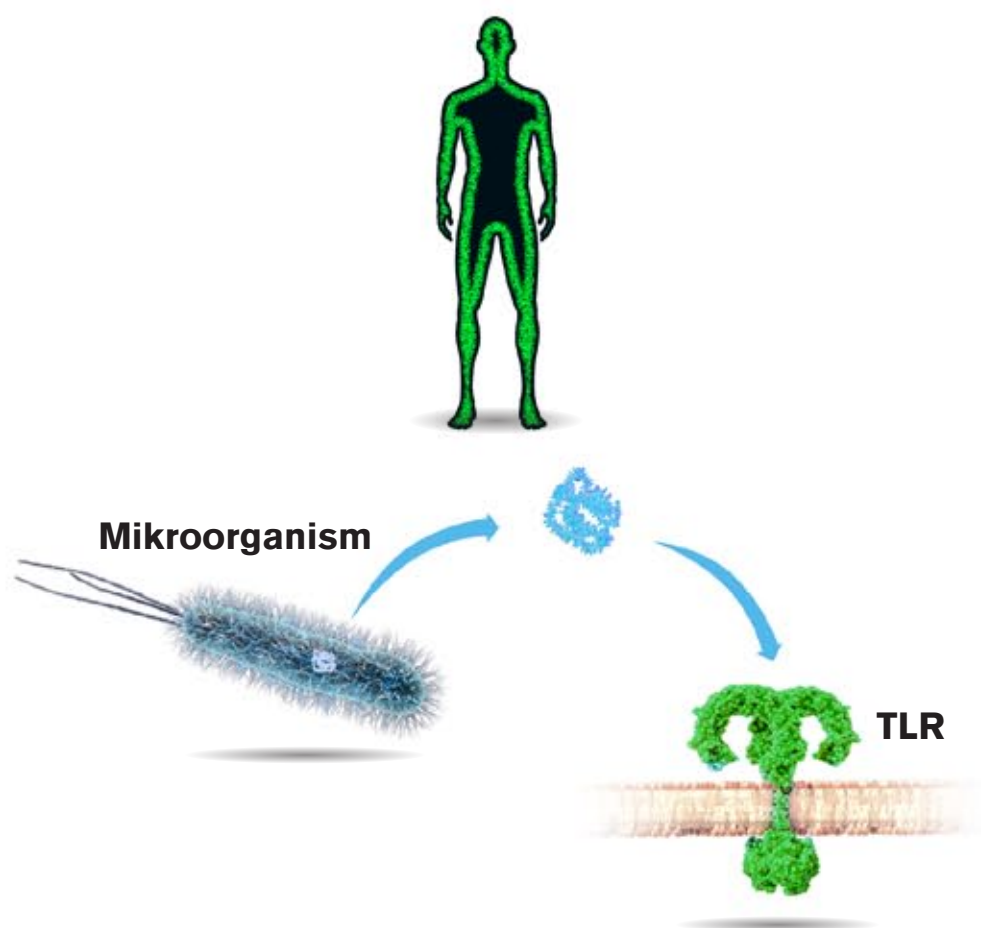
Bruce Beutler var tillsammans med sina kollegor fast beslutna att finna verkningsmekanismen bakom så kallad septisk chock, en sorts blodförgiftning som varje år tar många liv. Septisk chock uppstår när immunförsvaret reagerar på substansen lipopolysackarid (LPS) som bildas av många sjukdomsframkallande bakterier. Små mängder LPS ger en skyddande immunreaktion, medan större mängder kan framkalla en livsfarlig överreaktion i det medfödda immunförsvaret.

Utmaningen som Bruce Beutler och hans forskargrupp hade tagit sig an var att klargöra genom vilken mekanism immunförsvaret triggas av LPS. Hans hypotes var att det måste finnas en specifik receptor i kroppen som aktiveras av LPS – frågan var bara vilken?

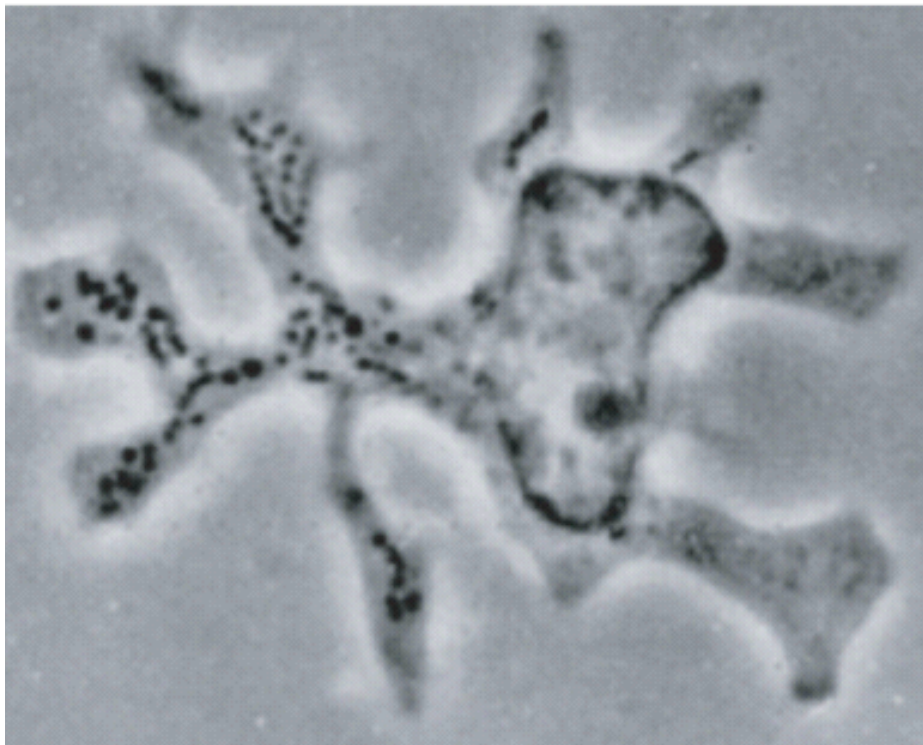
Bruce Beutler undersökte systematiskt arvsmassan hos möss som saknade förmåga att reagera på LPS. Han fann överraskande att de hade en mutation i en gen som är mycket lik bananflugans Toll. Denna Toll-liknande receptor (TLR) visade sig vara den LPS-receptor som man så länge letat efter. När receptorn binder LPS, aktiveras signaler som får det medfödda immunförsvaret att utlösa inflammation, och vid stora LPS-doser, septisk chock.

Däggdjur och insekter använder alltså samma molekyler för att upptäcka angripande mikroorganismer och väcka immunförsvarets motattack. Upptäckterna blev startskott för en explosiv utveckling av forskningsområdet medfödd immunitet.

Man har idag identifierat ett tiotal Toll-likareceptorer hos människor och möss. Varje sådan receptor känner igen en viss typ av molekyler som är vanliga hos sjukdomsframkallande mikroorganismer. Individer med vissa mutationer i detta slags receptorer har ökad känslighet för infektioner, medan andra genetiska varianter är förenade med ökad risk för kroniska inflammationssjukdomar.



Komponenter från mikroorganismer binder till Toll-likareceptorer som finns på de flesta av kroppens celler.



J. Exp. Med., 1973

Dendritcellen isolerades först från mjälten i en mus.

## Det förvärvade immunförsvarets dirigent

I början av 1970-talet försökte **Ralph Steinman** förstå hur de så kallade T-cellerna som utför många av förvärvade immunförsvarets uppgifter aktiveras. Han lyckades isolera en ny celltyp i mjälten från möss och gav den namnet dendritcell, på grund av dess trädlika utseende (grekiska *dendros* = träd). Därefter kunde han visa att dendritcellen har en förmåga att styra immunförsvarets T-celler, och därigenom agera som en immunförsvarets dirigent.

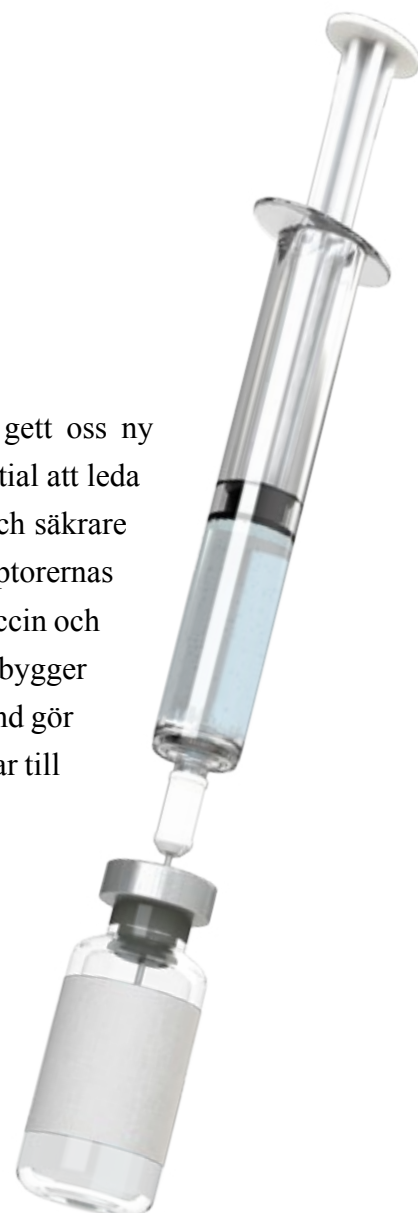
Det tog tid för forskarvärlden att acceptera hans resultat. Man kände visserligen till att T-celler behövde hjälp från andra celler för att triggas till att attackera en mikroorganism. Men dessa celler hade redan identifierats som makrofager, menade många forskare. Ralph Steinman höll dock fast vid sin slutsats och lyckades genom en lång serie experiment övertyga omvärlden om att dendritcellerna har en nyckelroll i sin förmåga att stimulera T-celler och därmed immunförsvaret.

Genom Ralph Steinmans upptäckter vet vi att dendritcellerna är specialiserade på att söka efter främmande mikroorganismer. Vi vet också mycket om hur de fungerar, kunskap som till en stor del är resultat av Steinmans forskning. De finns i de flesta av kroppens vävnader. När de har upptäckt en mikroorganism aktiveras de på ett speciellt sätt, tar upp mikroorganismen och vandrar till lymfknutorna. Där aktiverar de lymfocyter som börjar genomgå celledelning, varpå de i stora antal ger sig ut på jakt i kroppen efter mikroorganismen.

Senare forskning har visat att dendritcellerna inte bara kan aktivera T-cellerna, utan även hämma deras aktivitet. Detta hjälper immunförsvaret att utföra sin imponerande balansakt – att gå till våldsam attack mot sjukdomsframkallade mikroorganismer när så krävs, men samtidigt lämna den egna kroppens celler i fred. I dag vet vi också att dendritcellernas aktivitet till stor del styrs av signaler från Toll-liknande receptorer – de utgör på så sätt en länk mellan det medfödda och det förvärvade immunförsvaret.

## Framtidens vaccin

Bruce Beutlers, Jules Hoffmanns och Ralph Steinmans upptäckter har gett oss ny kunskap om hur vårt immunsystem fungerar – kunskap som har stor potential att leda till bättre medicinska behandlingar inom en rad områden. Hit hör bättre och säkrare vacciner mot mikroorganismer, utformade för att utnyttja de Toll-lika receptornas och de dendritiska cellernas förmåga att aktivera immunförsvaret. Även vaccin och immunterapi mot tumörsjukdomar är ett betydande forskningsområde som bygger på upptäckterna. De hjälper oss också att förstå varför immunförsvaret ibland gör misstag och attackerar kroppens egna vävnader, och ger därigenom ledtrådar till hur kroniska inflammationssjukdomar kan behandlas.





**Bruce A. Beutler**

(f. 1957)

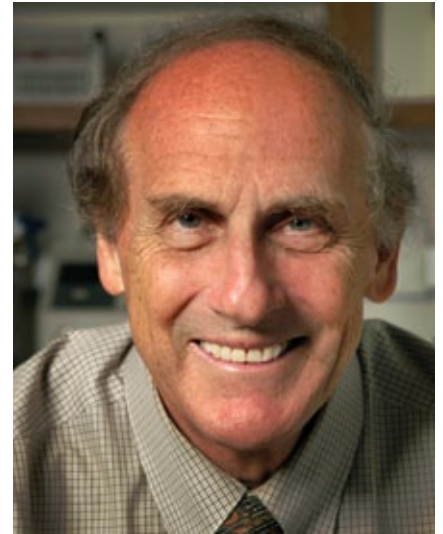
Professor vid Center for the Genetics of Host Defense, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, USA.



**Jules A. Hoffmann**

(f. 1941)

Professor vid forskningsrådet CNRS och Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, Frankrike.



**Ralph M. Steinman**

(1943-2011)

Professor i immunologi vid Center for Immunology and Immune Diseases, Rockefeller University, New York, USA.

**Redaktionskommittén för årets populärvetenskapliga presentation av Nobelpriset i fysiologi eller medicin har utgjorts av följande vetenskapliga rådgivare, professorer vid Karolinska Institutet:** Göran K Hansson, medicin, Nobelförsamlingens sekreterare; Urban Lendahl, genetik, Nobelkommitténs vice ordförande; Hans-Gustaf Ljunggren, infektionssjukdomar; Annika Scheynius, klinisk allergiforskning.

**Text:** Ola Danielsson, medicinjournalist

**Illustrationer och Layout:** Mattias Karlén

© 2011 Nobelkommittén för fysiologi eller medicin, Karolinska Institutet,

Nobelpriset® och Nobelmedaljen® är Nobelstiftelsens registrerade varumärken.