

# Medfödd och förvärvad immunitet – några nedslag i immunologins historia

Immunologins historia består av en fascinerande räckta av upptäckter där slumpen men också vetenskapsmannens förberedda sinne har spelat en viktig roll. Många av upptäckterna har ”kommit mänskligheten till den största nytta” och följaktligen belönats med Nobelpris.

När Edward Jenner införde vaccinationen år 1798 visste han ingenting om mikroorganismer som orsak till sjukdom. Hur infektioner uppkommer började klarna först inemot hundra år senare tack vare Robert Koch och Louis Pasteur, som oberoende av varandra gjorde de upptäckter som lade grunden för bakteriologin. Pasteur, som var kemist, visade 1857 att mjölkens surnande beror på närvaro av mikroorganismer. På 1860-talet kunde han visa att den s.k. pepparsjukan, som drabbade silkesmasken, hängde samman med förekomst av mikroorganismer. Koch, som i slutet av 1800-talet var Pasteurs främsta medtävlare, lyckades isolera mjältbrandsbacillen och 1876 visa att den kan orsaka sjukdom hos djur. Att ”bacillteorin” också gäller människan blev klart när Koch 1882 isolerade den mikroorganism som orsakar tuberkulos. ”Kochs postulat” gäller fortfarande när sambandet mellan infektionsagens och sjukdom ska bevisas. I ett par decennier hade Pasteur också arbetat med teorin om mikroorganismer som orsak till sjukdom hos högre stående djur och människan. På 1880-talet framlade han teorin att bakteriers virulens kunde försvagas om de odlades *in vitro* och att de därefter kunde användas som vacciner. Efter att framgångsrikt ha vaccinerat höns mot hönskolera och nötkreatur mot mjältbrand behandlande han en nioårig pojke, som hade blivit biten av en rabiessmittad hund, med subkutana injektioner av kaninrygg-

märg. Pojken insjuknade aldrig i den fruktade vattuskräcken. Under bakteriologins genombrottsdecennier var Armauer Hansens upptäckt av leprabacillen Nordens bidrag till forskningen. Det skedde så tidigt som 1874.

En fråga som varken Pasteur eller Koch hade funnit svar på var hur vaccinerna verkade. Problemet löstes 1890 av Emil von Behring och Shibasaburo Kitasato, som kunde påvisa den s.k. passiva immuniteten. De tog serum från djur som hade infekterats med difteribakterier och injicerade dem i friska djur. När de friska djuren senare utsattes för difterismitta var de resistent mot sjukdomen. En faktor i serum hade skyddat dem. Först 1930 kunde man konstatera att de skyddande serumfaktorerna var antikroppar. Forskningen i antikroppar kulminerade i slutet av 1950-talet med Rodney Porters och Gerard Edelmans upptäckt av antikropparnas struktur.

Redan kring år 1900 hade Paul Ehrlich lagt fram teorin om ett specifikt immunförsvar. Hans hypotes gick ut på att det fanns receptorförsedda specifika molekyllära strukturer som passade varje sjukdomsorsakande mikroorganism som en nyckel i ett lås. Några år senare förstod han att samma försvarsmekanism också kunde orsaka svår vävnadsskada om den riktas mot värdorganismen. Ehrlich kallade detta fenomen ”horror autotoxicus”. Numera talar vi om autoimmuna sjukdomar.

Att inte bara serumfaktorer utan också celler spelar en roll i kroppens försvarssystem hade framförts av Elie Metchnikoff redan 1884. Metchnikoff var zoolog och studerade fagocytos hos encelliga organismer. Han tänkte sig att celler hos högre djur kunde fungera på samma sätt när det

---

gällde att eliminera sjukdomsorsakande mikroorganismer. Det var ändå först på 1940-talet som Metchnikoffs teorier accepterades och existensen av celler som förmedlare av immunitet erkändes. Med sina studier av fagocytos hade Metchnikoff också tangerat det medfödda immunförsvaret. Jules Bordet, en medarbetare till Metchnikoff, kunde visa att humoral upplösning av mikroorganismer förutsatte närvaro av dels en värme-stabil antikropp, dels en värmekänslig faktor som senare kom att kallas komplement.

Clemens von Pirquet var den som introducerade begreppet allergi och året var 1906. Med detta menade han en förändring i kroppens reaktivitet, både kvalitativt och kvantitativt. Han betonade att den allergiska reaktionen inte enbart beror på den exogena substansen utan också på endogena faktorer. För von Pirquet var allergi en mer allmän term än den är i dag, när den begränsas till specifika immunologiska hypersensitivitetsreaktioner mot i sig annars ofarliga antigener.

En senare milstolpe i immunologin är den klonala selektionsteorin, som i slutet av 1950-talet fördes fram av Niels Jerne, David Talmage och Frank Macfarlane Burnet. Teorin gick ut på att det alltid när organismen möter ett nytt antigen finns någon klon av B-celler som producerar antikroppar mot just detta antigen. Vid exposition för antigenet stimuleras B-cellerna till celledelning och tillväxt, d.v.s. klonal expansion. Därefter differentieras de till effektorceller som producerar antikroppar. Tillsammans med Peter Medawar beskrev Burnet den förvärvade immunologiska toleransen, alltså hur immunsystemet under fosterstadiet har lärt sig att inte reagera på kroppens egna celler eller vävnader.



Albert Edelfelt: Porträtt av Louis Pasteur, 1885.  
Konstmuseet Ateneum.

Foto: Finlands Nationalgalleri / Hannu Aaltonen.

Mekanismen för hur lymfocyterna producerar antikroppar med den stora diversitet som behövs för att bekämpa infektioner klarades slutligen av Susumu Tonegawa som i sina banbrytande arbeten kunde visa hur immunoglobuliner

---

undergår somatisk omorganisering i lymfocyterna. Framstegen inom immunologin under senare hälften av 1900-talet och fram till våra dagar beskrivs i detta nummer i en intervju med Leif Andersson, som på nära håll har följt utvecklingen.

Som det framgår ovan var det förvärvade immunsystemet och följaktligen vaccinationer, långvarig immunitet, immunbrist och autoimmunitet i fokus för den immunologiska forskningen under största delen av 1900-talet. Hur det medfödda immunsystemet aktiveras och hur de båda försvarslinjerna kommunicerar med varandra kom däremot länge att förbli en gåta. Leif Andersson beskriver hur Charles Janeway i en artikel från 1989 förde fram idén om igenkännande av mönster ("pattern recognition") som en allmän princip för hur det medfödda immunsystemet kunde fungera. Senare upptäckte Bruce Beutler och Jules Hoffmann på kroppens celler receptorer (Toll-receptorer hos bananflugan och Toll-liknande receptorer hos däggdjur), som reagerar på sjukdomsalstrande mikroorganismer, varvid signaler aktiveras som får det medfödda immunförsvaret att utlösa inflammation.

Idag vet vi att inte bara dysfunktion inom det förvärvade immunsystemet utan också störd reglering av det medfödda immunsystemet kan leda till sjukdom. Upptäckten av den genetiska bakgrunden till hereditära periodiska febersyndrom har utmynnat i ett nytt sjukdomsbegrepp – autoinflammatorisk sjukdom – och lett till nya insikter om inflammatoriska mekanismer och om det medfödda immunsystemet över huvud taget. Till dessa mekanismer hör inflammasombildning med aktivering av enzymet kaspas 1 och produktion av aktivt interleukin 1-beta som följd. Nyligen har det kunnat visas att sådana mekanismer också har betydelse för uppkomsten av vanliga sjukdomar såsom diabetes, ateroskleros och Alzheimers sjukdom.

Medan autoinflammatoriska sjukdomar utmärks av ökad produktion av interleukin 1-beta

och interleukin 18 uppvisar de autoimmuna sjukdomarna en s.k. typ I-interferonsignatur, nämligen aktivering av typ I-interferonsystemet. Detta uppfattas idag som den stora skiljelinjen mellan autoinflammation och autoimmunitet. Men båda systemen kommunicerar med varandra och de allra senaste åren har man upptäckt nya sällsynta ärftliga sjukdomar som yttrar sig antingen i kombinationen autoinflammation och antikroppsbrist eller i kombinationen autoinflammation och autoimmunitet.

Stimulerade av dikotomin mellan autoinflammation och autoimmunitet har Dennis McGonagle och Michael McDermott gjort en ny uppställning av de immunologiska sjukdomarna. Enligt deras modell bildar de immunologiska sjukdomarna ett kontinuum där vissa monogena sjukdomar antingen är "rent" autoinflammatoriska eller "rent" autoimmuna medan polygena och multifaktoriella immunologiska sjukdomar uppkommer till följd av olika kombinationer av aktivering av autoinflammation och autoimmunitet (se Tom Petterssons artikel i detta nummer). Modellen har rönt stor uppskattning och den är en klinisk tillämpning av tankarna om kommunikation mellan det medfödda och det förvärvade immunsystemet. Vi kan räkna med att djupare insikt i dessa system och i synnerhet i sambandet mellan dem kan i framtiden leda till mer individualiserade metoder för behandling av de immunologiska sjukdomarna.

**Tom Pettersson**

### Litteratur

- Fähræus R. Läkekostens historia. Från magi till vetenskap. Wahlström & Widstrand, Stockholm 1970.
- van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EFA, Radstake TRDJ, Boes M. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:483–492.
- Leden I. Louis Pasteur – Immunologins fader? *Reumabulletinen*, juni 2004:10–11.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–628.