

# Immunologi handlar om att känna igen sig själv och sin fiende

Immunsystemet fungerar som ett slags minnes-spegel för händelser som hotar vår kropp, så som infektioner och vävnadsskada. Dess grundläggande uppgift är att försvara oss mot inträngande mikrober och hålla kroppen ren från cell- och vävnadsavfall. Immunsystemet har dessutom många andra uppgifter inom regleringen av kroppens homeostas och välbefinnande. En förutsättning för de flesta av uppgifterna är att immunsystemet kan särskilja främmande strukturer från egna strukturer. Det finns två sätt att klara av den ekvationen: antingen att aktivt känna igen främmande strukturer eller att känna igen sina egna hela strukturer och betrakta allt annat som jaktbyte.

Vid förvärvad (adaptiv) immunitet lagras ett minne av identifierade främmande strukturer som en tredimensionell spegelstruktur i de uppkomna antikropparna. T-cellsreceptorer identifierar i första hand lineära peptidstrukturer. Identifieringen och minnet har sin grund i rekombination av gener. Till den delen är vårt genom alltså inte oföränderligt. Det tar flera dygn att bygga upp en specifik immunreaktion. För att bearbeta antikroppar och T-cellsreceptorer av olika slag behövs rekombination av gener och flera celldelningar. Slutresultatet är molekyler som specifikt känner igen sina mål. På så sätt uppkommer till exempel vaccinationsimmunitet och skydd mot nya infektioner.

För en grövre sortering av egna och främmande strukturer behövs inte den långsamma genrekombinationen. Det vi behöver är molekyler och receptorer som redan i sig har förmågan att känna igen antingen egna eller främmande strukturer. Främmande strukturer kan identifieras av flera lösliga molekyler som hör till den naturliga immuniteten, till exempel komplementfaktorer eller receptorer som Toll och

Nod samt flera lektiner. Repertoaren av strukturer som de känner igen är rätt begränsad, men identifieringen sker vanligen snabbt och effektivt. Lipid-, kolhydrat-, protein- eller nukleinsyrestrukturer känns igen med hjälp av receptorer på cellernas yta eller i cytoplasman. De celler som utför identifieringen är vanligen olika slags leukocyter, så som neutrofiler, makrofager och dendritceller i vävnaderna. Beroende på den identifierade strukturen sätter cellerna igång en rad reaktioner. Bakterier fagocyteras och mot många strukturer utlöses en specifik immunreaktion. Informationen om vilken typ av immunreaktion som behövs förmedlas av lösliga transmittormolekyler och av aktiverade intracellulära signalvägar. De påverkas av strukturerna i det ursprungliga målet, av omgivningen där reaktionerna sker och av vissa individuella omständigheter. Trots att många av de immunologiska reaktionerna sker på ett relativt stereotypt sätt, kan det finnas mycket stora skillnader i reaktionssättet mellan individer. Till exempel är autoimmuna sjukdomar vanligare hos kvinnor, bortsett från typ 1-diabetes. En del personer har flera virussjukdomar medan andra har bakteriella infektioner i anslutning till akne.

I många fall har vår kropp och vårt immunsystem inte tillräckligt stora resurser för att känna igen alla främmande strukturer. Då är det mer ekonomiskt för dem att känna igen sina egna strukturer och anse allt annat vara främmande. Funktionen hos den alternativa komplementvägen och de naturliga mördarcellerna (NK-celler) baserar sig på sådant positivt självigenkännande. Komplementhäm-maren faktor H känner igen den negativa ytspänningen i molekyler på ytan av celler i gott skick (sialysror, glykosaminglykaner, fosfolipider). Om denna spänning försvinner när en cell skadas eller

---

åldras eller till exempel när ett virusanfall pågår, aktiveras komplementet automatiskt på cellens yta och underlättar fagocyttering av cellen. NK-cellerna känner igen vävnadstypsantigener (MHC/HLA) i kroppens egna kärnförsedda celler. NK-cellerna försöker förstöra celler där MHC-antigenerna är få eller saknas helt (cancerceller, virusinfekterade celler) eller är främmande (organtransplantationer).

Hur finstämt och träffsäkert det adaptiva immunsystemet är visas av att mycket små förändringar, så kallade posttranslationella modifieringar, kan ha betydande inverkan på immunsystemets funktion. Från patogenesen för celiaki känner vi till att en förändring av aminosyran glutamin till glutamat i glutenet kan generera peptider som binder sig till de predisponerande vävnadstypsantigenerna (DQ2.5 eller DQ8) och som aktiverar immunsystemet i tunntarmens slemhinna. Om personen övergår till glutenfri kost kan immunsystemet sensibiliseras mot detta antigen som saknas och reagera mot det kraftigare än tidigare. Om en person som inte är medveten om sin sjukdom hela tiden äter glutenhaltig kost pågår immunreaktionen, men personen har också partiell tolerans mot gluten. Idealet vore att kunna behandla sjukdomen genom aktivering av specifik tolerans mot glutenpeptiderna. I praktiken skulle det innebära injicering av glutenpeptider i en lämplig bärarmolekyl. Injektionerna skulle förstöra de specifika T-celler som reagerar på gluten eller inducera reglerande T-celler som dämpar immunreaktionerna. Detta exempel åskådliggör många viktiga saker. Immunsystemet har förmågan att reagera mycket exakt och på så sätt känna igen skillnader mellan egna och främmande strukturer. Ibland kan dessa strukturer förändras, till exempel under inverkan av egna enzymer eller mikrobenzymer. Det enzym som orsakar förändringar vid celiaki är vävnadstransglutaminas typ 2 (TG2) som avlägsnar en aminogrupp från glutamin. Denna förändring har ödesdigra konsekvenser, eftersom en glutenpeptid som har förändrats på det sättet kan bindas till vävnadstypantigenerna DQ2.5 eller DQ8 som predisponerar för celiaki. Ytterligare en egenskap hos

enzymet transglutaminas är förmågan att bilda komplex med sig själv och med glutenpeptider, vilket leder till att B-celler som producerar anti-transglutaminasantikroppar rekryteras med assistans av T-celler. Celiaki uppkommer således genom samverkan av kroppens egna gener (DQ2.5/DQ8), miljöfaktorer (gluten) och posttranslationell modifiering (modifiering av gluten under inverkan av TG2). För att sjukdomen ska bryta ut behövs det sannolikt dessutom i något skede en infektion, som genom att den skadar slemhinnan blottar egna antigener och sätter igång en lokal immunreaktion. Också andra autoimmuna sjukdomar utvecklas sannolikt enligt samma mönster, men med sjukdomsspecifika modifieringar. Om denna teori håller streck erbjuder den en möjlighet att införa sjukdomsspecifik behandling av autoimmuna sjukdomar. Genom att göra patienten tolerant mot det sjukdomsutlösande antigenet kunde man inducera uppkomsten av dämpande T-celler eller förstöra de sjukdomsalstrande T-cellerna.

Immunologin tillämpas allt mera i behandlingen av ett flertal sjukdomar. Många nya och dyra läkemedel har till exempel introducerats i behandlingen av cancer och reumatiska sjukdomar. Deras verkningsmekanismer går ut på att rikta in immunsystemet på nytt eller på att förändra regleringsmekanismer. Största delen av läkarna har inte stött på reglerande T-celler, läkemedel med namn på -mab eller -inib eller molekylerna CTLA-4 eller PD-1 i sin grundutbildning. Därför är det nyttigt för läkarna att uppdatera sina kunskaper om immunologi. I detta temanummer behandlas immunologi ur många olika perspektiv och med fokus på dagsaktuell information. Det som presenteras är grundläggande immunologiska principer, sjukdomar som beror på överaktiv eller felriktad immunitet, immunbristtillstånd och möjligheter att dra nytta av immunsystemet för att förebygga och behandla sjukdomar. Jag vill varmt tacka alla skribenter för deras insatser för temanumret.

**Seppo Meri**