

Leif Andersson forskar vidare – och är Årets föreläsare

Leif Andersson brukar säga att han gillar flexitid, så att han kan komma till jobbet lite tidigare och gå lite senare.

På patologen vid Haartmansgatan i Helsingfors fortsätter emeritusprofessorn nästan på heltid att arbeta med cellbiologiska forskningsprojekt.

– I dag är det en hobby, men här finns ingen brist på inspirerande utmaningar!

Han kan se tillbaka på en hisnande utveckling under mer än fyra decennier, men när han på 1970-talet gjorde sin avhandling om avstötningmekanismerna i transplanterad vävnad trampade immunologin i barnskorna.

Upptäckten av B-lymfocyter firar 60-årsjubileum i år, konstaterar han och påminner att Robert Good och Max Cooper upptäckte dem – i höns, för fåglar har en körtel, Fabricius bursa, där B-lymfocyter mognar. Motsvarande finns inte hos däggdjur.

– Lite senare kunde man visa att T-celler mognar i thymus och det samarbete som behövs mellan T- och B-celler för ett normalt, adaptivt immunförsvar påvisades ett par tre år senare, så snart blir det femtioårsjubileum för den upptäckten också.

Men länge visste man inte hur cellernas receptorer såg ut, påpekar han. Owen och Raff gjorde kring 1970 det första antiserum, som kunde känna igen T-celler. I dag använder immunologin över 360 olika ytmarkörer för immunceller.

Avstötning väckte frågor

– Man undrade länge varför naturen har hittat på ett system som resulterar i avstötning av transplantat, säger Andersson. Förklaringen kunde inte vara evolutionär, resonerade vi. Att

det handlade om vävnadsantigener var uppenbart eftersom vävnadstransplantation mellan enäggtvillingar och inavlade djurstammar inte ledde till avstötningssreaktioner.

Det blev Peter Doherty och Rolf Zinkernagel som satte immunologin i en helt ny kontext. Genom att använda virusinfekterade celler visade de hur immunsystemet känner igen antigen från främmande mikroorganismer tillsammans med kroppsegna vävnadsantigen. När man alltså för in ett transplantationsantigen från en annan individ uppfattar immunsystemet det som en virusinfekterad cell, som måste förgöras, konstaterar Andersson.

Aktiverade T-lymfocyter blir stora T-blaster som kan döda de främmande cellerna, vilket är ändamålsenligt när det handlar om virus, som förökar sig i celler där cirkulerande antikroppar inte kommer åt dem.

På en immunologikongress i Brighton 1974 berättade Doherty & Zinkernagel om sin upptäckt och för den fick de Nobelpris 1996.

– Det är det största immunologiska genombrott som jag har följt på nära håll och när jag föreläste för studenter sade jag i åratal att upptäckten kommer att ge dem Nobelpris.

Lyckat misslyckande

Förväntade resultat är sällan revolutionerande i vetenskap, påminner Andersson. Han brukar säga att det finns hundra gubbar och gummor som tänker i samma banor. Därför är det de oväntade resultaten som är spännande. I synnerhet ”misslyckade” experiment kan ge oväntade resultat om man kan dra de rätta slutsatserna.

– En intressant upptäckt som jag en gång gjorde bygger helt och hållet på ett misstag.

Leif Andersson jobbade ihop med Pekka Häyry som hade startat en cellodling tre veckor tidigare och glömt bort den när han åkt till Åland för sommarjobb. På den tiden ansågs det att lymfocyter kunde odlas högst en vecka.

– Vår duktiga laborant Hilka Sokura städade inkubatorerna före sin semester och skulle just slänga den bortglömda cellkulturen med lymfocyter, när jag sa stopp. Odlingen innehöll levande, små lymfocyter. Jag beslöt att se om de hade lärt sig sin läxa.

Cellerna stimulerades på nytt med samma antigen som tidigare och reagerade då snabbare än första gången.

– Vi hade fått fram T-lymfocyter med immunologiskt minne. Samma basmekanism ligger bakom vaccination eftersom vaccinering ger oss cirkulerande, långlivade T-celler som sätter igång immunförsvaret.

Antikropparnas mångfald

Ett annat Nobelpris, 1987, som Andersson gärna nämner är Susumu Tonegawa. Han upptäckte genetiken bakom den stora mångfalden antikroppar.

– Människor har väldigt olika antikroppar och immunsystemet kan göra antikroppar mot nästan vad som helst. Tonegawas upptäckt baserar sig dels på hur det genetiska materialet skyfflas om, dels på somatiska mutationer i B-celler som småningom mognar ut och ger antikroppar med större specificitet.

Andersson liknar systemet vid ett bygge med legobitar. När en bit fattas fabricerar B-cellerna den. Det görs slump och onödiga mutationer elimineras.

Lymfocyternas groddcentra liknar därför stora gravgårdar. Över 90 procent av alla celler som når dit in kommer aldrig ut, påpekar han, för systemet ser till att potentiellt farliga, autoreaktiva mutationer förstörs. Men ibland slår systemet slint med autoimmun sjukdom som följd.

Intressant är att kvinnor får fler autoimmuna sjukdomar än män, vilket verkar ha en koppling till könshormoner. En fingervisning ger en musmodell som kallas New Zealand Black, där honor i tidig ålder får en autoimmun sjukdom som påminner om SLE (lupus erythematosus) hos människor, och alltså är en reumatisk sjukdom som skadar njurarna. Hanar insjuknar senare.

Leif Andersson och Timo Paavonen, en gång Anderssons doktorand och nu professor i patologi i Tammerfors, har för sin del i vävnadsodlingssystem visat att en tillsats av östrogen bromsar de kontrollerande regulatoriska T-cellerna så att reaktionerna för snabbas, vilket resulterar i en större mängd antikroppar. Med testosteron finns ingen motsvarande effekt.

Storproduktion av antikroppar

Storproduktion av monoklonala antikroppar har gjort det möjligt att börja använda antikroppar terapeutiskt, konstaterar Andersson. Första steget tog Nobelpristagarna Georges Köhler & César Milstein genom att använda en plasmacellstumör som immunglobulinfabrik.

– Den maligna cellen har tappat förmågan att göra antikroppar. Men fusionerar man den med en B-lymfocyt, där maskineriet från den intakta B-cellen kompenserar felet, så börjar plasmacellen producera stora mängder av en antikropp som B-cellen förde med sig.

I dag odlas antikroppar, som bara reagerar på en enda sak, i stora tankar.

Med de verktyg som nu finns – och här spelar monoklonala antikroppar en stor roll – börjar det finnas specifika metoder

att slå ut oönskade reaktioner och att förgöra inkräktare. Samtidigt undviks bieffekter, som tidigare metoder har haft.

Att utvecklingen tar små steg framåt, omväxlande med större språng, gör att immunologin både är ett krävande och sporrande arbetsfält. Överraskningarna är många.

Två typer av immunsystem

Leif Andersson talar roat om hur man länge kvitterade vissa oförklarliga rön med att tala om ”background noise”. Det fanns också i kontrollgrupper, så därför trodde man att man kunde bortse från det

– I system med målceller satte man in stimulerade celler, mördarceller, som skötte sitt uppdrag. Men när man tog celler från möss som inte stimulerats, såg man också genast en viss killing-effekt, vilket det normalt tar det några dagar för stimulerade celler att starta upp.

Yale-professorn Charles Janeway, som Andersson själv samarbetade med under sin postdoc-tid i Uppsala på 1970-talet, var den första som år 1989 framkastade tanken att vi under det adaptiva immunsystemet, som man dittills trott att fungerat ensamt, måste ha ett primitivare system som är medfött. Janeway talade om ett slags ”pattern recognition”.

– Han studerade fenomenet hos bananflugor, som inte har något adaptivt immunsystem, men ändå skyddas mot bakterier och andra inkräktare. I dag vet man att det underliggande, basala systemet sätter igång det adaptiva immunsystemet.

– Jag var på Nobelmiddagen i Stockholm år 2011 när Beutler och Hoffmann fick Nobelpriset för sin forskning om det här. Janeway hade garanterat fått dela det, men han dog redan 2003.

Numera vet man att bakteriestrukturer aktiverar det primitiva, medfödda immunsystemet, och det i sin tur sätter igång det adaptiva. Men till skillnad från det adaptiva systemet kräver det medfödda ingen stimulans, det har

alltså inget receptorsystem som behöver modifieras.

– Här finns en uppsättning primitiva receptorer som känner igen strukturer som varit typiska för bakterier under årmiljoners lopp. Redan på singelcellnivå finns det alltså ett system som ser om en granne är trevlig eller otrevlig, och det har vi ärvt. I dag vet man att det medfödda systemet har en mycket större betydelse än man trott.

Nya möjligheter

Sedan man lärt sig hur olika komponenter i det komplexa immunförsvaret styrs både genetiskt och strukturellt kan man med molekylmodellering tillverka läkemedel med inriktning på båda systemen, men i första hand på det adaptiva.

– Här tror jag vi kommer att se en stark utveckling, säger Andersson.

Men han spår också en renässans för tumörimmunologin, som länge hade dåligt rykte till följd av otillräcklig kunskap och metoder utan förutsättning att fungera.

– Nu vet man att det finns cancerformer där lymfocyter uppträder i tumörerna utan att slå till. Tumörerna stänger nämligen av dem med molekyler. Genom att sätta in antikroppar som förhindrar tumörerna att inaktivera lymfocyterna kan dessa återaktiveras och bekämpa tumören. Metoden är redan standardterapi i vissa former av melanom, där man vet att det finns en kraftig T-cellsrespons i botten, som tumören lyckas stänga av.

Andersson vänder förresten gärna på resonemanget och påminner om den stora, immunologiska paradoxen: En vanlig graviditet.

– Ett foster har ju hälften av sitt genetiska material från pappan, som har en annan HLA-typ, så om man tar hud från fostret och transplanterar det på mamman avstöts det genast, precis som hud från pappan gör. Samtidigt vet vi att celler från fostret åker in i mamman och att mammans celler går in i fostret.

Det förekommer alltså celltrafik åt båda hållen via placentan – utan avstötning.

Andersson säger att det måste bero på en långt driven mekanism som blockerar det ickeönskvärda immunförsvaret.

– Och om man får spekulera, så är det troligen just den mekanism som tillåter graviditet, som också kan missbruka toleranssystemet. Att tumörer lärt sig åka snålskjuts på det är ett pris vi får betala och att kvinnor lättare gör autoantikroppar misstänker jag därför att har en evolutionär förklaring.

– Varför den normala kontrollen släpper igenom B-cellskloner som potentiellt är autoreaktiva vet man ännu inte säkert, men det är känt att östrogen förstör maskorna i det nät som ska fånga upp dem och i en värld full med kemikalier finns det mycket som kan påverka hormonreceptorer.

Obalans bakom allergier

När det gäller allergier, som blir allt vanligare, tror Andersson mest på hygienteorin.

– Vi lever i en alldeles för steril miljö. Immunsystemet får inte den stimulans som behövs. Därför går det ungefär som när hundvalpar inte får tillräckligt mycket sysselsättning och börjar tugga på tofflor.

Han påpekar att allergier är praktiskt taget okända i slumområden. Titta också på Finlands östgräns, en av de brantaste socioekonomiska gränserna i Europa: Markanta skillnader i fråga om hösnuva, astma och typ 1-diabetes mellan ryska Karelen och Finland.

– Vi ska komma ihåg att människan är en vandrande bakteriekultur med minst 10 gånger fler bakterier än celler. På sistone har vi börjat inse hur viktig balansen och interaktionen mellan mikrober är för immunsystemets finjustering. Det är troligt att mikroberna håller igång det medfödda immunsystemet, vilket avspeglas i det adaptiva, men det här vet man fortfarande förvånansvärt lite om.



Emeritusprofessor Leif Andersson fortsätter att forska trots att han officiellt pensionerades år 2012. Han trivs i sitt arbetsrum på Medicinska fakultetens avdelning för patologi i Helsingfors. Där hänger den här målningen som är gjord av hans doktorander.

Andersson säger ändå så här:
– Den snabba förändringen i allergifrekvens som vi sett beror troligen på något som påverkar det adaptiva immunsystemet. Då det adaptiva initieras av det basala verkar bakteriernas roll vara stor.

Anledningarna till att bakterierna i omgivningen förändras är många; ökad användning av antibiotika, en accelererande miljögiftsbelastning och sterila miljöer – inte minst alltför lite kontakt med djur och natur.

– Förståelsen för det medfödda immunförsvaret utvecklades först på 1990-talet, så man har inte riktigt hunnit få grepp om det än. Men det verkar finnas gemensamma nämnare i tre intressanta frågeställningar; om autoimmunitet, graviditet och tumörimmunologi. Inom en snar framtid kan man antagligen börja skraddarsy terapier precis där något har gått snett.

Antikroppar för diagnos

Immunologin har också revolutionerat den morfologiska diagnostiken, påminner Andersson. I dag används det hundratals olika antikroppar för att känna igen strukturer och ställa specifika diagnoser.

Själv forskar han nu i ett antigen som förekommer vid koloncancer.

– Vi har hittat en sort som tycks ingå i den front som sköter tumörinvasion. Med monoklonala antikroppar kan vi visa var den fronten går. Vi kallar det brunpatologi, för färgen på de vävnadsnitt vi studerar är oftast brun.

Ett annat aktuellt forskningsprojekt som han är mitt uppe i – så pensionär han är – fokuserar på en antikropp, ett astroprincin, som finns i astrocyter, alltså i stödceller i vit hjärnsubstans. Om man överuttrycker det antigenet i andra celler bildas det långa utskott i cytoskelettet. Också det här projektet handlar om tumörinvasion. Om man tar molekylerna och sätter in den i en melanomlinje, som normalt inte sprider sig, så blir tumören

invasiv. Målet för projektet är att slå ut invasionsmekanismen och föremål för studien är en molekyl som intressant nog är nästan identisk hos zebrafisk, groda, höns, mus och människa.

Omfattande paneler av monoklonala antikroppar används nu rutinmässigt i diagnostiken av t.ex. lymfom. Vid bröstcancer analyseras östrogen- och progesteronreceptorer etc.

– Dagens cancervård är helt beroende av avancerad diagnostik där monoklonala antikroppar är av största betydelse. Praktiskt taget ingen cancerterapi inleds utan utlåtande från en patologi. Och när finländarna blir äldre ökar behovet av morfologisk diagnostik.

Men här finns ett problem. De rutinerade patologerna blir också äldre, så Andersson befarar skriande brist när de, som i dag är i 50-årsåldern, går i pension.

– Behovet av kompetenta patologer är verkligen stort, för kombinationen av en dålig patolog och en aktiv kirurg är dödlig.

Inspirerande miljö

När det gäller forskningspolitik skrader Leif Andersson som vanligt inte orden. Han anser att det länge har gjorts allvarliga felsatsningar. Vi har ödslat resurser på att producera doktorer, men har fått relativt få forskare. Det finns också annat som gått snett, säger han.

– På grund av en lönepraxis, som gör att patologer inte lyfter några jourtillägg har patologin rekryteringssvårigheter i konkurrensen med kliniska discipliner.

Själv har han stortrivts med att kombinera kliniskt arbete med forskning. Också i år ställer han upp som vikarie några veckor när bristen på kliniska patologer är akut och på hans vägg hänger ett diplom som visar att medicin-studerande i Helsingfors i år har utsetts honom till Årets föreläsare. Han fortsätter nämligen också att föreläsa trots sin pensionering.

– Miljön är stimulerande och jag trivs med ungdomar, säger han.

Själv uppskattar han särskilt att en patolog befinner sig i skärningspunkten mellan kliniker och forskare.

– Det ger influenser från båda hållen, vilket är idealiskt för forskning. I synnerhet den morfologiska diagnostiken ger hela tiden nya intryck och uppslag.

Vem och vad

Leif Andersson, född 24.3.1944 i Esse, doktorerade 1973, blev specialist i patologi och docent i immunologi år 1975 och var professor i patologi vid Helsingfors universitet 1981–2012. Han var även överläkare för HUSLAB till 2012.

Familj: sambo, tre vuxna barn, ett barnbarn.

Betecknar sig själv som nyfiken och fascinerad av utmaningar – ”men tålmodet kunde vara större”.

Främsta fritidsintresse: Gladjazz, spelar kornett i legendariska medicinarbandet Jösta.

Har fått motta flera priser för sin forskargärning, bland andra Anders Jahres pris 1981, E.J. Nyströms pris 2003 och J. W. Runebergs pris 2007.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin