

Hvordan ser immunforsvaret forskjell på venn og fiende og hva trigger den spesifikke immunresponsen?

Nobelprisen i medisin 2011

Bruce Beutler (1957–), Jules A. Hoffmann (1941–) og Ralph M. Steinman (1943–2011) er tildelt årets nobelpris i fysiologi eller medisin. De tre prisvinnerne føyer seg inn i rekken av prisvinnere som er hedret for sine forskningsresultater i immunologi. De tre forskerne har bidratt til økt forståelse av immunforsvarets betydning for helse og sykdom, vaksiner og immunmodulerende behandling.

Immunforsvaret deles tradisjonelt i medfødt og spesifikk immunitet. Medfødt immunitet er kroppens førstelinjeforsvar mot fremmed materiale og er knyttet til granulocytter og makrofager (fagocytose), naturlige dreperceller (cytotoksitet), aktivering av komplementsystemet og effekter av cytokiner som er dannet i celler som er aktivert. Denne delen av immunsystemet reagerer umiddelbart på fremmed materiale. Effekten kan være kraftig og i mange tilfeller elimineres det fremmede materialet uten at det spesifikke immunforsvaret blir aktivert.

I det medfødte immunforsvaret er det ingen hukommelse, og effekten er den samme uansett hvor mange ganger kroppen eksponeres for de samme antigenene. Det var lenge knyttet usikkerhet til hvorledes denne delen av immunsystemet kan se forskjell på selv-antigener og fremmede antigener. Det var også knyttet usikkerhet til hvordan det medfødte immunforsvaret samarbeidet med og førte til aktivering av det spesifikke immunforsvaret.

De tre nobelprisvinnerne har hver på sin måte vært med på å bringe klarhet i disse spørsmålene. Amerikaneren Bruce Beutler og Jules A. Hoffman fra Luxemburg har vist at celler i det medfødte immunforsvaret har overflatereseptorer eller reseptorer i cytoplasma (pattern of recognition receptors, PRR) som gjenkjenner og binder strukturer på fremmed materiale eller endret materiale fra egen kropp (pathogen associated molecular pattern, PAMP). Det finnes flere familier av slike reseptorer, blant annet Toll-like reseptorer som Beutler og Hoffmann har studert. Binding til reseptor kan føre til aktivering av cellene, signaloverføring fra reseptor til cellekjerne, aktivering av transkripsjonsfaktorer og transkripsjon av gener som er av betydning for å eliminere inntrenger, begrense skade eller gi signal til det spesifikke immunforsvaret om å være i beredskap. Beutler har vært med på å forklare hvorledes manglende immunrespons på endotoksin kan forklares via defekter i Toll-like reseptor 4, Jules A. Hoffmann har studert Toll-like reseptorer knyttet til immunforsvaret mot soppiinfeksjoner (1, 2).

Dendritiske celler ble beskrevet av kanadieren Ralph M. Steinman og er de mest effektive antigenpresenterende celler i kroppen (3–5). Cellene finnes i umoden form i hud og slimhinner, klare til å bli aktivert av antigener som fester seg til «pattern of recognition»-reseptorer i celleoverflaten eller cytoplasma. Aktivering av dendritiske celler fører til at de vandrer mot lokal lymfeknute og modnes slik at de effektivt kan presentere prosessert antigen for T-celler via HLA-molekyler i celleoverflaten. De aktiverte T-cellene vil vandre tilbake til skadestedet og sørge for eliminasjon av antigenene. De dendritiske cellene representerer budbringere fra medfødt til spesifikt immunforsvar og utgjør et bindeledd mellom celleaktivert utløst av binding til et *begrenset antall* «pattern of recognition»-reseptorer, presentasjon av antigen i et *større antall* ulike HLA-molekyler for et *uendelig antall* ulike T-cellerreseptorer. Aktivering av en effektiv og spesifikk immunrespons tar dager, og systemet har

en svært høy grad av spesifisitet. En spesifikk immunrespons gir opphav til immunologisk hukommelse, og immunresponsen er hurtigere og kraftigere ved neste møte med det samme antigenet. Aktivering av dendritiske celler via «pattern of recognition»-reseptorer påvirker designen av immunresponsen, og denne forståelsen er av betydning for å lage effektive vaksiner.

De tre nobelprisvinnerne har bidratt til å avdekke viktige mekanismer som har vært med på å forklare gjenkjennelse av antigener og effekten av immunsystemet. I tillegg har de bidratt til at ulike sykdommer er blitt forklart med bakgrunn i defekter i medfødt immunforsvar. Et eksempel på en genetisk disposisjon, er sammenhengen mellom en polymorfisme i genet som koder for en «pattern of recognition»-reseptor (NOD2) og utvikling av Crohns sykdom som ble beskrevet i 2001 (6).

Kunnskap om medfødt immunforsvar og de dendritiske cellers rolle for samarbeid mellom medfødt og spesifikt immunforsvar, er av betydning i immunforsvaret mot infeksjoner, inflammatorisk tarm sykdom, ved autoimmune sykdommer og kreftsykdommer. Immunforsvaret består av nøyaktig regulerte mekanismer med balanse mellom aktivering og deaktivering. Det er nødvendig å kjenne detaljer i dette kompliserte systemet for å kunne forklare normale forhold og sykdom og for å utvikle god diagnostikk og behandling. I tillegg er kunnskapen av avgjørende betydning for å utvikle gode vaksiner.

Nobelkomiteen har gjort et godt valg.

Anne Husebekk
anne.husebekk@uit.no

Anne Husebekk (f. 1955) er professor i immunologi og prodekan for forskning ved Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø og spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin. Hun er ansatt ved Laboratoriemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Poltorak A, He X, Beutler B et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085–8.
2. Lemaitre B, Nicolas E, Hoffmann JA et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973–83.
3. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J Exp Med* 1973; 137: 1142–62.
4. Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 5132–6.
5. Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1985; 161: 526–46.
6. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603–6.