

Anders Jahres medisinske priser 2000

PRISUTDELINGER

Den store Jahreprisen for år 2000 er tildelt Klas Kärre, professor ved Mikrobiologisk og Tumörbiologisk Centrum, Karolinska Institutet, Stockholm, for hans banebrytende arbeid vedrørende naturlig drepecellers gjenkjennelsesmekanismer for virusinfiserte celler og kreftceller.

Klas Kärre



Klas Kärre er født i Strasbourg, Frankrike, 12. januar 1954. Han tok sin doktorgrad i 1981 ved Avdelningen för Tumörbiologi og Immunologi, Karolinska Institutet, i 1981, avla medisinsk embetseksamen samme sted i 1983 og ble professor i molekylær immunologi ved Mikrobiologisk og Tumörbiologisk Centrum, Karolinska Institutet, i 1994. Han har veiledet en rekke doktorgradskandidater og postdoktorale kandidater, og mange av dem har selv profilert seg som fremstående vitenskapsmenn i feltet. Han har også en rekke distinksjoner og fremstående verv, både ved Karolinska Institutet og internasjonalt. Blant annet er han medlem av nobelkomiteen for medisin og fysiologi, han er editorial board member i flere fremstående internasjonale immunologiske tidsskrifter, sekretær i Svenska Cancerfonden og han har vært formann og invitert foredragsholder ved en rekke internasjonale immunologimøter. Hans forskning er meget høyt verdsatt i immunologiske miljøer verden over.

Vårt immunforsvar er utstyrt med et mangfold av reseptorer for å kunne gjenkjenne nær sagt alle tenkelige «fremmede» molekyler i våre omgivelser. Våre T-celler har et repertoar av reseptorer som kan gjenkjenne peptider fra bl.a. mikroorganismer presentert av egne MHC-molekyler (hos menneske kalt HLA-molekyler) på overflaten av kroppens celler. En grunnleggende antakelse for vår forståelse av immunforsvaret har vært at dette forsvaret er rettet «utad», dvs. at T-cellenes reseptormangfold er oppstått for å kunne gjenkjenne fremmede peptider presentert av egne HLA-molekyler. Virusinfiserte celler og kreftceller som gir seg til kjenne ved å presentere viruspeptider eller onkopeptider på sine HLA-molekyler, kan dermed bli identifisert som uønskede av immunforsvaret og eliminert.

Det var derfor et paradoks at visse typer virusinfiserte celler og kreftceller som «kvitter seg» med HLA-molekyler, likevel kan bli spesifikt gjenkjent og eliminert av immunforsvaret. Siden disse cellene ikke presenterer noe fremmed på celleoverflaten, men bare fravær av «selv»-markører (HLA), kan ingen av de reseptorene vi kjenner fra vårt adaptive immunforsvar, representert ved T- og B-celler, direkte forklare dette.

Pristakeren, professor Klas Kärre, fremsatte en hypotese tidlig i 1980-årene, som har gitt dette fenomenet en rimelig forklaring. Den kan sammenfattes i begrepet «missing self», og går ut på at visse typer av kroppens immunceller dreper celler som *mangler* eller har en sterk reduksjon av egne HLA-molekyler, men som hemmes når de gjenkjenner egne, umodifiserte HLA-molekyler i normal konsentrasjon. Cellene ble identifisert som naturlige drepeceller eller «natural killer cells» (NK-celler).

I ett av hans mest siterte arbeider fra 1986 (1) viser han at en muselymfomcellelinje, RMA, som er selektert for redusert ekspresjon av H-2-molekyler (MHC-molekyler hos mus) i mindre grad enn villtypeceller gir opphav til tumorer etter at de er injisert i syngene mus, og at dette skyldes at NK-cellene gjenkjenner og dreper dem. I innledningen sier han følgende: «On the basis of our data we suggest that natural killer cells are effector cells in a defence system geared to detect the deleted or reduced expression of self-MHC. More specifically, the hypothesis states that self-MHC genes influence the expression or recognition of inhibitor signals in the interaction between potential target cells and natural effector cells.»

Moderne molekylær forskning på NK-celler har vist til fulle at grunnideen i Kärres hypotese var korrekt. Man har i dag identifisert et stort antall reseptorer på NK-cellene som gjenkjenner egne MHC-molekyler og som hemmer NK-cellenes funksjoner. Mange av disse reseptorene gjenkjenner allele varianter av egne MHC-klasse I-molekyler og utstyrer således NK-cellene med et repertoar av inhibitoriske reseptorer rettet spesifikt mot de ulike medlemmene innen MHC-molekylene. Mekanismen minner mye om en PIN-kode i et bankkort. På samme måte som bare ett innslått galt siffer fører til at automaten forkaster bankkortet, er NK-cellene i stand til å gjenkjenne fravær av eller «feil» i bare ett av alle de ulike MHC-klasse I-molekylene en celle presenterer på overflaten og kan således eliminere denne cellen ved «missing self»-mekanismen.

Kärre har, foruten å legge den konseptuelle grunnen for identifikasjonen av disse inhibitoriske reseptorene, også vært med i den videre karakteriseringen av dem. Særlig skal nevnes deres interaksjoner med MHC-klasse I-molekyler og hvorledes de er kalibrert for å kunne gjenkjenne bare minimale forandringer i ekspresjonen av HLA-molekyler i cellemembranen.

I tillegg har han også med sine studier av mekanismer for peptidbinding til MHC-molekylene ytt vesentlige bidrag til forståelsen av hvorledes T-celler gjenkjenner MHC-molekyler.

Studiene hans har endret mye av vårt syn på hvorledes immunforsvaret er konstruert for å skille mellom egne og «fremmede» celler. Men funnene har betydning langt utover basal immunologi. Vi er i dag i stigende grad oppmerksomme på «missing self»-fenomenet som en viktig mekanisme som kan forklare immunologisk forsvar ikke bare mot tumorceller og virusinfiserte celler, men som også kan bidra til patogenesen ved visse typer autoimmune reaksjoner, og til forståelsen av mekanismer bak «graft versus leukemia»-effekten ved beinmargstransplantasjon.

I løpet av 15 år har antall vitenskapelige arbeider som refererer til Kärres pionerarbeid økt fra noen få til mer enn 50 per år, noe som illustrerer den stadig økte betydning hans hypoteser og funn har hatt i medisinsk forskning. Vi gratulerer med den velfortjente prisen.

– Sigbjørn Fossum, Erik Thorsby, Bent Rolstad, Anatomisk Institutt, Immunologisk Institutt, Instituttgruppe for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo, Rikshospitalet, 0027 Oslo

LITTERATUR:

1. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. Nature 1986; 319: 675 – 8.

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no