



Nobelprisen i fysiologi og medisin 1996

REDAKSJONELT

THORSBY E

HVA SKAL VI MED VEVSTYPER?

Nobelprisen i fysiologi og medisin for 1996 er tildelt de to immunologene *Peter C. Doherty (1941)* og *Rolf M. Zinkernagel (1944)*. Nobelkomiteens begrunnelse er deres oppdagelser vedrørende spesifisiteten av cellulære reaksjoner i immunforsvaret. Begrunnelsen kunne like gjerne ha vært at de fant ut hvorfor vi er utstyrt med vevstyper. Deres forskning har fått meget stor betydning for klinisk immunologi og medisin.

Tidligere ble vevstyper bare betraktet som et problem for transplantasjonskirurger, fordi de induserte avstøtningsreaksjoner. Noen “nyttige” funksjoner var det ingen som kunne se at de hadde. Doherty & Zinkernagels forskning plasserte imidlertid vevstypene eller vevstypemolekylene der de rettelig hører hjemme: helt i sentrum av immunforsvaret. Som et resultat av deres forskning, og andres senere, vet vi i dag at vevstypene holder T-lymfocytene løpende orientert om hvilke proteiner som befinner seg inne i våre celler, f.eks. fra bakterier eller virus. De burde derfor hete informasjonsmolekyler istedenfor T-lymfocytter. At vi fortsatt kaller dem vevstyper, skyldes at de først ble funnet pga. sin “bivirkning”: å indusere avstøtningsreaksjoner.

Utviklingen innen dette feltet har vært og er spennende, og illustrerer hvordan forskningsbasert kunnskap skyldes bidrag fra mange forskjellige forskere. Men noen bidrar mer enn andre. Derfor får de nobelprisen.

Noen vevstyper lager sterke avstøtningsreaksjoner

Forskning på vevstypfeltet begynte allerede i 1936. Da fant en engelsk immunogenetiker, Peter A. Gorer, et cellemembranmolekyl hos mus som induserte avstøtningsreaksjoner etter transplantasjoner; antigen 2. Sammen med en amerikansk immunogenetiker, George D. Snell, fant de at antigen 2 tilhørte et komplekst system av “sterke” vevstyper hos mus, som ble kalt H-2-komplekset. Hud transplantert mellom mus som hadde forskjellige H-2-vevstyper resulterte i en særlig rask og sterk avstøtningsreaksjon. En vevstype hos mennesket ble først funnet av den franske immunologen Jean Dausset i 1958. Senere fant man at menneskets vevstyper tilhørte et system som var minst like komplekst og sterkt som H-2 hos mus, det ble kalt HLA-komplekset. George D. Snell og Jean Dausset (sammen med Baruch Benacerraf) fikk nobelprisen i medisin i 1980. Peter A. Gorer døde dessverre før hans pionerarbeid ble tilstrekkelig anerkjent.

Hvorfor har dyr og mennesker slike sterke vevstyper på overflaten av sine celler? Kan det

være for å hindre kreftceller i å smitte fra ett individ til et annet? Riktignok ville sterke vevstyper på kreftceller sette i gang en avstøtningsreaksjon hos en uheldig "mottaker", men få trodde at dette var deres egentlige funksjon. Og alle var enige om at hensikten med vevstyper ikke kunne være å lage problemer for transplantasjonskirurger! Men hva var vevstypenes biologiske funksjon?

Omkring 1970 kom de første antydninger. Flere forskergrupper fant at immunsystemets T- og B-lymfocytter bare kunne samarbeide når de hadde samme H-2-vevstyper. Ingen forstod hvorfor. Mange trodde det skyldtes avstøtningsreaksjoner. Berenice Kindred & Donald Shreffler viste at dette ikke var årsaken (1). Nøkkelen til fenomenet ble funnet av Peter Doherty og Rolf Zinkernagel.

Doherty og Zinkernagels elegante forsøk

Peter Doherty er australlier og utdannet veterinær. Etter et studieopphold i Skottland drog han tilbake til Australia i 1972 for å studere virusinfeksjoner ved The John Curtin School of Medical Research i Canberra. Rolf Zinkernagel er sveitser og utdannet lege. Han ble interessert i infeksjonsimmunologi, og fikk i 1973 et forskningsstipend til et opphold ved The John Curtin School of Medical Research. Der var det dårlig med laboratorieplass. Han måtte derfor dele laboratorium med Peter Doherty. Det ble skjebnesvangert for H-2-komplekset av vevstyper.

Doherty og Zinkernagel studerte sammen en spesiell hjernehinnebetennelse hos mus, forårsaket av en T-lymfocytimmunosrespons mot et spesielt virus (lymfocytchoringomeningitt-virus; LCMV). De studerte forløpet av denne sykdommen hos mus som hadde forskjellige H-2-vevstyper; H-2^k, H-2^b og H-2^d. Alle musene ble syke, men bare hos H-2^k-mus fant de utvikling av T-lymfocytter som drepte celler infisert med LCMV. Hvorfor? Siden alle musene ble syke, burde alle ha slike T-lymfocytter. Var det noe galt med forsøksoppsettet?

Det var det. Det gikk opp for dem at de bare hadde brukt LCMV-infiserte målceller med H-2^k-vevstyper i sine forsøk. De laget derfor også LCMV-infiserte målceller med H-2^d-vevstyper. Nå fant de at T-lymfocytter fra virusinfiserte H-2^k-mus drepte virusinfiserte celler fra H-2^k-mus, men ikke fra H-2^d-mus. Det var omvendt for T-lymfocytter fra virusinfiserte H-2^d-mus (fig 1). Cytotoksiske T-lymfocytter, rettet mot virusinfiserte celler, drepte bare virusinfiserte celler som hadde samme H-2-vevstyper som det dyret T-lymfocytterne var tatt fra.

Hva var forklaringen? Kunne det være at når cytotoksiske T-lymfocytter og virusinfiserte celler har ulike H-2-vevstyper i cellemembranen, hindrer dette tilstrekkelig god cellekontakt til at T-lymfocytterne kan drepe? Eller er det slik at T-lymfocytterne ikke reagerer med et virusantigen alene, men med et kompleks av et virusantigen og et av dyrets egne H-2-vevstyper? De gjorde noen enkle, men elegante forsøk for å finne ut av dette. Den første forklaringen måtte være feil. Det som cytotoksiske T-lymfocytter reagerer med må enten være dyrets H-2-vevstyper modifisert av virus, eller et kompleks av et virusantigen og en av dyrets H-2-vevstyper. T-lymfocytter kunne ikke "se" virusantigener alene, de kunne bare se virusantigener sammen med H-2-vevstyper. Dette i motsetning til B-lymfocytter og antistoffer, som direkte reagerer med virusantigener alene.

Vevstypenes biologiske funksjon

De sendte inn sine funn i form av to korte "letters" til Nature (2, 3). De ble publisert i 1974. Året etter publiserte de i Lancet (4) en mer generell hypotese for den biologiske funksjon av vevstyper, basert på sine funn. Her påstod de at funksjonen til cellenes vevstypemolekyler er å signalisere til T-lymfocytter at det har skjedd en forandring med cellene. En virusinfeksjon vil medføre en liten forandring i cellenes vevstypemolekyler, f.eks. fordi det blir dannet komplekser av virusantigener og vevstypemolekyler i cellemembranen. T-lymfocytterne overvåker hele tiden cellenes vevstypemolekyler. Er vevstypemolekylene normale, skjer intet, men blir de forandret, reagerer T-lymfocytterne. En virusinfeksjon vil kanskje ikke alltid føre til en forandring av vevstypemolekylene til et individ. Doherty & Zinkernagel

postulerte at dette er årsaken til at forskjellige individer ofte har forskjellige vevstypemolekyler. Dette sikrer at noen individer alltid vil ha vevstypemolekyler som lar seg forandre, og som derfor vil overleve en virusinfeksjon fordi deres T-lymfocytter får noe å reagere på. Hvordan kan vevstypemolekylene også være sterke transplantasjonsantigener? De foreslo at når det transplanteres inn et organ med fremmede vevstyper, vil disse bli oppfattet som vevstyper som er forandret. Derfor blir mottakerens T-lymfocytter mobilisert og organet avstøtt. En reaksjon mot fremmede vevstyper etter en transplantasjon er derfor en bivirkning av vevstypenes biologiske funksjon: å være overvåknings- eller informasjonsmolekyler for T-lymfocytter.

Vevstypemolekylene er informasjonsmolekyler

Dette var nye og radikale tanker, som vekket stor oppsikt og diskusjon. For å gjøre en lang historie kort: De hadde rett. I 1987 ble det for første gang vist at HLA-vevstypemolekylene har en peptidbindende grop (5). I dag vet vi at HLA-molekylens funksjon er å presentere fragmenter av antigener til T-lymfocytter. HLA-molekylene informerer T-lymfocytter om hvilke proteiner som til enhver tid befinner seg inne i våre celler (fig 2). Peptider fra intracellulære proteiner bindes til HLA-molekylene. HLA-molekylene transporterer så peptidfragmentene til cellemembranen. Her blir T-lymfocytene informert. Stammer peptidene fra fremmede proteiner (fra bakterier, virus etc.) reagerer de. På denne måten overvåker T-lymfocytene våre celler, mens B-lymfocytene overvåker det ekstracellulære vev, og får hjelp til dette fra T-lymfocytene (6). Dagens kunnskap gir Doherty & Zinkernagels funn og hypotese et strukturelt grunnlag og full støtte.

Betydning for klinisk medisin

Vår nye kunnskap om HLA-vevstypemolekylens funksjon har fått stor betydning for klinisk immunologi og medisin. Skal vi lage vaksiner, må vi ta hensyn til at T-lymfocytene bare kan oppdage noe som kan binde seg til våre HLA-molekyler. Det har ingen hensikt å vaksinere med peptider som ikke kan binde seg til HLA-molekylene våre. Vi vet nå hvordan fremmede HLA-molekyler induserer sterke avstøtningsreaksjoner. De vil inneholde fremmede peptider og derfor aktivere mottakerens T-lymfocytter. Og vi nærmer oss en forklaring på det overraskende fenomenet at enkelte HLA-molekyler disponerer for bestemte sykdommer, slik HLA-B27 disponerer for Bekhterevs sykdom. Mange av disse sykdommene er autoimmune og skyldes at T-lymfocytene går til angrep på eget vev. Ved autoimmune sykdommer kan T-lymfocytene av en eller annen grunn bli feilinformert av bestemte HLA-molekyler. Når vi vet mer om selve mekanismene, kan vi prøve å hemme utviklingen av slike sykdommer. Kanskje kan vi om få år hindre at type 1-diabetes utvikler seg hos dem som har HLA-molekyler som disponerer for sykdommen (6).

Meget velfortjent pris !

Doherty & Zinkernagels forskning var pionerforskning i dette feltet. De la grunnlaget for dagens viten. De var ikke alene, men de viste oss veien. Det er også mye annet vi kan lære av deres forskning. Overraskende resultater kan føre til helt ny erkjennelse. Men det krever at forskerne forfølger overraskende resultater. Det er ikke alltid at komplekse problemer krever komplekse forsøk for å løses. Men da må problemstillingen være klar og forsøksoppsettet slik at det kan gi et entydig svar. Og viktige funn krever ikke lange og omstendige artikler. Hver av deres to artikler i Nature(2, 3) er på bare vel en side!

Både Peter Doherty og Rolf Zinkernagel er fortsatt aktive forskere, den første i Memphis, Tennessee, og den andre i Zürich. I 1995 fikk de Albert Lasker-prisen for sin forskning. Igjen viste det seg at dette var et forvarsel. Det er få, om noen, som ikke mener at årets nobelpris er vel fortjent og at det var på høy tid at de fikk den.

Erik Thorsby

LITTERATUR:

1. Kindred B, Shreffler DC. H-2 dependence of co-operation between T and B cells in vivo. *J Immunol* 1972; 5:940-3.
 2. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974; 248: 701-2.
 3. Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 1974; 251: 547-8.
 4. Doherty PC, Zinkernagel RM. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet* 1975; 1:1406-9.
 5. Bjorkmann PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329: 506-11.
 6. Thorsby E. HLA-molekyler og deres funksjoner. I: Fagerhol MK, Solheim BG, red. *Immunologi og transfusjon*. Oslo: Universitetsforlaget, 1995: 109-35.
-

Publisert: 17. oktober 2018. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI:

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