

Doktoravhandlinger



Aktivering av T-celler ved multipel sklerose

Multipel sklerose er sannsynligvis mediert av aktiverte T-hjelpeceller som krysser blod-hjerne-barrieren og forårsaker betennelse i sentralnervesystemet. Det er imidlertid ikke kjent hvilke antigener som aktiverer T-hjelpecellene. En fremherskende teori har vært at mikroorganismer aktiverer T-hjelpeceller som gjenkjenner proteiner i nervecellenes myelinskjede.

Avhandlingen bygger i hovedsak på analyse av spesifisiteten til T-hjelpeceller i spinalvæske, ettersom disse sannsynligvis er mer relevante enn T-celler fra blod. Den første delen av avhandlingen består av studier av T-cellerespons mot Epstein-Barrvirus (EBV). Serologiske studier har vist at nesten alle pasienter med multipel sklerose har vært smittet med EBV, men lite er kjent vedrørende cellulær immunrespons mot EBV ved denne sykdommen. Avhandlingen viser at pasientene har T-hjelpeceller i spinalvæsken som gjenkjenner autologe B-celler infisert med EBV. Hos en enkelt pasient ble det påvist at enkelte T-hjelpeceller fra spinalvæsken var i stand til å gjenkjenne både et peptid fra EBV og et peptid fra myelinbasisk protein.

Avhandlingens hoveddel utgjøres av undersøkelser av samvirket mellom T-hjelpeceller og immunglobuliner i spinalvæsken. De aller fleste pasienter med multipel sklerose har produksjon av oligoklonalt IgG uten kjent spesifisitet i sentralnervesystemet. Eksperimentelle studier på dyr har vist at IgG kan stimulere T-celler, sannsynligvis fordi T-cellene oppfatter sekvenser av IgG som har gjennomgått somatiske mutasjoner under affinitetsmodning, som nye og fremmede. I avhandlingen påvises det at flertallet av disse pasientene, i motsetning til kontrollpasienter, har T-hjelpeceller i blod som aktiveres av IgG som ble rensset fra autolog spinalvæske. For å undersøke T-celleresponsen mot IgG fra spinalvæsken nærmere var det nødvendig å fremstille større mengder rent og ensartet IgG. B-celler fra spinalvæsken ble derfor infisert med EBV, og fra to pasienter med multipel sklerose ble det etablert EBV-transformerte B-cellekloner fra spinalvæske som produserte monoklonalt IgG. Dette gjorde det mulig å klonere genene som koder for de variable delene av IgG, og studere T-celleresponsen mot IgG i detalj. T-celler fra spinalvæsken gjenkjente monoklo-

nalt antistoff fra egen spinalvæske, men ikke den andre pasientens spinalvæske. På molekylært og klonalt nivå ble det påvist at T-cellene gjenkjente sekvenser på IgG som hadde gjennomgått somatiske mutasjoner med substitusjon av aminosyrer. T-cellene som gjenkjente autologt IgG produserte gammainterferon, som kan forårsake skade av oligodendrocytter.

Disse funnene kan tyde på at virusinfeksjoner kan bidra til å initiere immunresponsen, mens samvirke mellom B-celler og T-celler er av betydning for å opprettholde betennelsesprosessen ved multipel sklerose. T-hjelpeceller som gjenkjenner fragmenter av IgG-molekyler kan tenkes å stimulere B-cellekloner til å produsere mer IgG. T-hjelpecellekloner som deltar i slik T-B-interaksjon kan produsere cytokiner som igjen aktiverer makrofager, cytotoxiske T-celler og andre effektorceller. Dette kan skade oligodendrocytter og nevroner.

Avhandlingens tittel

Intrathecal T cell responses in multiple sclerosis

Utgår fra

Immunologisk institutt
Fakultetsdivisjon Rikshospitalet

Disputas 23.8. 2004

Universitetet i Oslo

Trygve Holmøy

Immunologisk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo



Sink og infeksjoner hos barn i utviklingsland

Diaré og lungebetennelse er de vanligste årsakene til sykdom og død blant små barn i utviklingsland. Det fødes årlig omkring 135 millioner barn, 12 millioner av disse dør før de fyller fem år, 2,5 millioner av diaré og noen flere av lungebetennelse. Om lag halvparten av alle dødsfall på grunn av diaré er assosiert med persistent diaré som er en diareépisode som varer i over to uker. Underernæring er en viktig underliggende årsak til persistent diaré og lungebetennelse. Underernærte barn som får langvarige og alvorlige infeksjoner, blir ytterligere svekket og det kan dermed oppstå en ond sirkel av underernæring og infeksjoner. Kliniske forsøk har vist at peroral sinkbehandling ved akutt

diaré kan redusere alvorligheten, og da særlig varigheten av sykdommen.

Doktorgradsarbeidet består blant annet av to kliniske forsøk med til sammen over 4 000 barn i India og Nepal. Et terapeutisk feltforsøk med 1 800 6–35 måneder gamle nepalske barn med akutt diaré viste at oralt sinktilskudd reduserte risikoen for persistent diaré med 50 %. Dette forsøket viste også at sink gitt av mødre hadde samme effekt som når det ble gitt av helsearbeidere. I et annet forsøk med antatt friske 6–30 måneder gamle indiske barn ble sink gitt daglig i fire måneder. I dette preventive forsøket reduserte daglig sinktilskudd risikoen for å få lungebetennelse med 26 %. Videre viste studiene at alvorlighetsgraden av en infeksjon, reflektert blant annet i feber, er assosiert med lavere sinknivåer i blodet. Dette må tas hensyn til ved vurdering av sinkstatus i befolkningsgrupper der infeksjonssykdommer er vanlig.

I doktorgradsarbeidet inngikk også to dyrestudier som viste at sinkmangel fører til en betydelig reduksjon i immunresponsen mot pneumokokker, til alvorligere pneumokokkinfeksjon og økt dødelighet. Disse funnene kan være med på å forklare hvordan rutinemessig sinktilskudd reduserer risikoen for pneumoni.

Studien fra Nepal ble presentert på et WHO-møte i New Delhi i mai 2001. Resultatene fra denne og andre studier kan om kort tid føre til en anbefaling om å gi sink til barn med akutt diaré i utviklingsland. Sink er et billig terapeutisk tiltak som kan bidra til å redusere barnedødeligheten i fattige land. Studiene som viser at korreksjon av sinkmangel kan føre til en redusert forekomst av lungebetennelse, kan være med på å føre til strategier som vil bedre barns sinkinntak. Det ble også konkludert med at det er plausibelt at sinktilskudd virker terapeutisk ved pneumoni og at denne hypotesen bør prøves ut i kontrollerte kliniske forsøk.

Avhandlingens tittel

Zinc and infectious disease – studies of mice and men

Utgår fra

Senter for internasjonal helse

Disputas 31.10. 2003

Universitetet i Bergen

Tor A. Strand

tor.strand@cih.uib.no
Senter for internasjonal helse
Universitetet i Bergen
5021 Bergen