

Glutenpeptid tatt på fersk gjerning

Cøliaki er kjennetegnet av en økt cellemediert immunrespons overfor gluten hos personer med bestemte typer HLA-molekyler. Strukturen av gluten bundet til HLA-DQ er nå avdekket.

Cøliaki har prevalens på omkring 1 % og karakteriseres ved inflammasjon i tynntarmens slimhinne. Sykdommen kan gi diaré, vekttap og anemi, men mange pasienter har vage symptomer som ikke peker i retning av en tarmlidelse. Fire komponenter er særlig sentrale ved sykdomsutviklingen: gluten, T-celler, HLA-DQ-molekyler og vevstransglutaminase.

Flere av mekanismene som ligger bak sykdommen, er gradvis blitt avdekket de siste årene. Det finnes T-celler som gjenkjenner ulike glutenpeptider når de er bundet til HLA-DQ2-molekylet. Peptidene er alle rike på aminosyren prolin. De brytes derfor langsomt ned i tarmen, og dette muliggjør en T-cellerespons mot dem. Glutenpeptidene som gjenkjennes av T-celler i tarmen hos cøliakipasienter, er typisk modifisert (deamidert). Dette skjer ved at enzymet vevstransglutaminase omdanner enkelte glutaminamiosyrer til glutamat.

I en studie fra Rikshospitalet og Stanford har krystallstrukturen til HLA-DQ2 i kompleks med et deamidert glutenpeptid blitt studert (1). Krystallstrukturen viser hvordan HLA-DQ2 binder det deamiderte glutenpeptidet med mange prolinamiosyrer. Studien viser hvorfor glutenpeptider kan bindes til HLA-DQ2, men ikke til andre HLA-molekyler, og den forklarer på atomnivå grunnlaget for HLA-assosiasjonen ved cøliaki.

– Røntgenkrystallografi, som er brukt til å løse den tredimensjonale strukturen, er en teknologi vi ikke behersker i vårt laboratorium. Vi samarbeidet først med Don Wiley ved Harvard om å løse krystallstrukturen. Han døde imidlertid i en ulykke, og prosjektet var i lang tid i en hvilefase, forteller professor Ludvig M. Sollid ved Immunologisk institutt, Rikshospitalet.



Ludvig M. Sollid er leder for gruppe for funksjonell immungenetik. Foto privat

– Via et samarbeid med kjemikere ved Stanford kom det ny bevegelse i prosjektet. Chu-Young Kim, som er postdoktorstipendiat i Chaitan Khoslas gruppe, løste krystallstrukturen til HLA-DQ2-molekyler, som postdoktorstipendiat Hanne Quarsten i vår gruppe hadde jobbet i mer enn et halvt år for å produsere, sier Sollid.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4175–9.

Studerer immungenetik ved Rikshospitalet

Gruppe for funksjonell immungenetik har lenge vært ledende innen cøliakiforskning.

Gjennom de siste ti årene har gruppen jobbet med å avdekke molekylære mekanismer ved cøliaki. Krystallstrukturen til gluten bundet til HLA-DQ2-molekyler representerer en milepæl i forskning om cøliaki. Gjennombruddet kom med studier som postdoktorstipendiat Hanne Quarsten gjorde. Hun lyktes med å produsere vannløselige HLA-DQ2-molekyler med forskjellige glutenpeptider fra insektceller. Disse forskjellige HLA-peptid-kompleksene ble

bundet spesifikt til T-celler avhengig av hvilket glutenpeptid T-cellene gjenkjente.

Gruppen, som består av 14 personer og ledes av Ludvig M. Sollid, er lokalisert ved Immunologisk institutt, Rikshospitalet. Foruten cøliakiforskning, jobber gruppen for tiden med revmatoid artritt. Forskningsgruppen har en rekke samarbeidspartnere i inn- og utland. Les mer på gruppens hjemmeside: www.med.uio.no/rh/imm/research/coeliac_disease/index.html



www.tidsskriftet.no/norskforskning

Ordforklaringer:

HLA-molekyler: Molekyler som holder T-lymfocytter løpende orientert om hvilke proteiner som til enhver tid befinner seg inne i våre celler. HLA-molekylene har en liten «grop» som binder peptidfragmenter fra intracellulære proteiner. Etter å ha bundet slike peptidfragmenter «vandrer» HLA-molekylene til overflaten og «viser frem» peptidfragmentene til T-lymfocytene. Dermed peptidfragmentene stammer fra fremmede proteiner, f.eks. fra bakterier eller virus, vil T-lymfocytene kunne bli aktiverte (1).

Epitop: Den delen av et antigenmolekyl som er bundet i et HLA-molekyl. HLA-peptid-komplekset bindes til antistoff eller T-cellerreseptor. Denne bindingen fører til en immunrespons med spesifikk antistoffproduksjon eller aktivering av spesifikke T-lymfocytter.

Røntgenkrystallografi: Metode for å studere molekylers struktur ved hjelp av røntgendiffraksjon. Røntgenkrystallografiske metoder er de viktigste for å bestemme den atomære oppbygging av krystallinske stoffer (1).

Litteratur

1. www.storenorskeleksikon.no (19.5.2005).



Artikkelen ble publisert i det prestisjetunge tidsskriftet *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4175–9). © National Academy of Sciences, USA, 2005