

Autoimmune sygdomme

- når kroppen er sin egen fjende

Sygdomme som leddegigt, diabetes og sklerose skyldes, at immunsystemet ikke kan holde ordentligt styr på ven og fjende, og derfor angriber kroppens egne molekyler.

Selvom vi i dag ved meget om immun-mekanismerne, kender vi stadig ikke den primære årsag til, at det går galt.

Af Niels H. H. Heegaard og Gunnar Houen

■ Immunsystemet skal igennem hele livet holde rede på, hvad der er tolerabelt (ens egen organisme, selvet), og hvad der skal bekæmpes med de betydelige våben, det kan mobilisere. Når det er nødvendigt, skal systemet reagere effektivt mod forskellige typer af trusler og oplagre viden om dem, så kroppen er bedre rustet til fremtidige angreb. Samtidigt skal immunreaktionerne ikke ødelægge egne celler og væv. Når man tager alle disse krav i betragtning, er det ikke mærkeligt, at meget kan gå galt. Hvis balancen forrykkes f.eks. i retning mod nedsat aktivitet af immunsystemet vil vores organisme være mere udsat for infektioner. For voldsom reaktivitet afspejles derimod i allergier, mens forkert reaktivitet ses ved autoimmune sygdomme, hvor immunmekanismer er med til at beskadige og nedbryde kroppens egne komponenter. Man siger da, at immunmekanismerne er blevet *autoreaktive*.

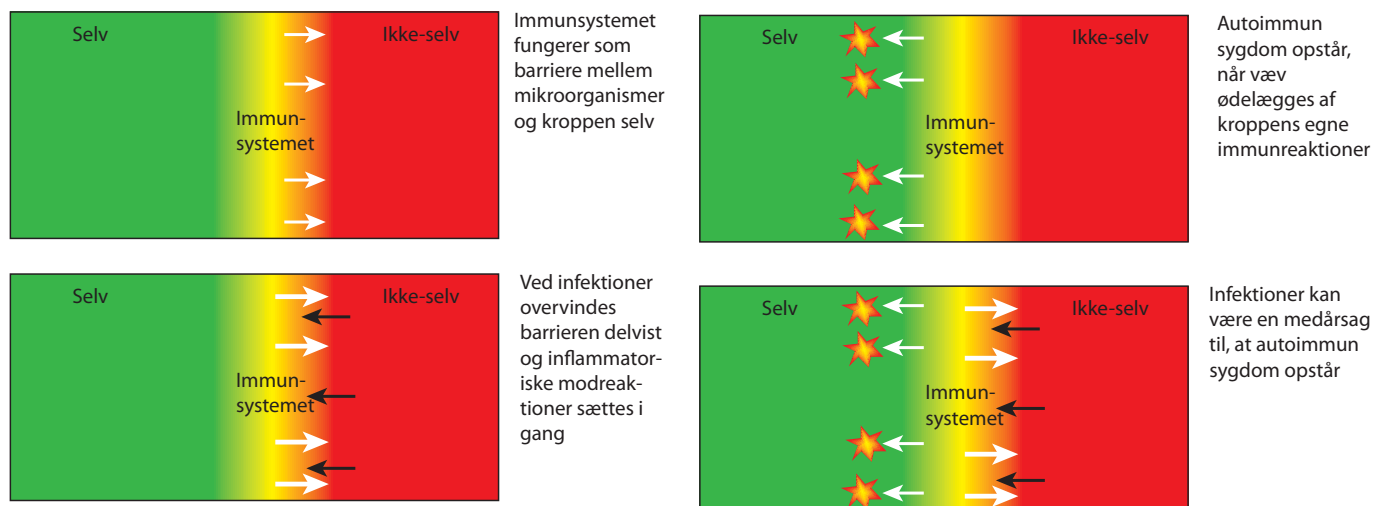


Diabetes er et eksempel på en autoimmun sygdom, hvor immunmekanismer er med til at beskadige og nedbryde kroppens egne komponenter.

Den tyske mikrobiolog og patolog, nobelpristageren Paul Ehrlich var med ordene *horror autotoxicus* den første til at formulere den helt essentielle

egenskab ved organismens immunsystem – evnen til at skelne mellem eget (*selv, auto*) og fremmed (*ikke-selv*). Det er dog senere blevet klart, at en vis

reaktivitet over for kroppen selv formentlig er påkrævet for den normale funktion af immunsystemet. Det er derfor evnen til at kontrollere de selvbeska-



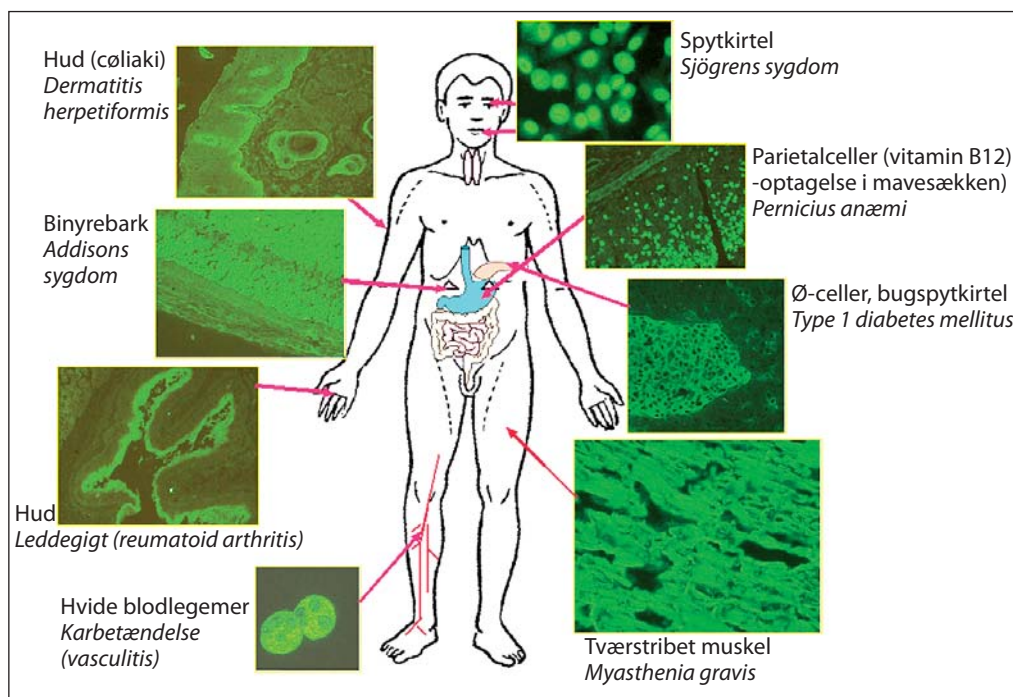
Figur 1. Immunsystemets funktion i den normale og den autoimmune organisme.

digende reaktioner, der delvist er mistet ved de autoimmune sygdomme.

Autoimmune sygdomme er almindelige

Autoimmune sygdomme spænder i hyppighed lige fra ret almindelige sygdomme som stofskiftelidelser, type 1 sukkersyge, leddegigt og dissemineret sklerose med tilsammen omkring 100.000 patienter i Danmark til meget sjældne tilstande med ganske få patienter (figur 2). Fælles for de autoimmune sygdomme er, at de autoreaktive celler og/eller antistoffer binder meget mere specifikt og stærkt til mål-molekyler i kroppen selv end man ser i den normale organisme. Det kan derfor udnyttes til diagnostik af sygdommene. Det er til gengæld forskelligt ved de forskellige autoimmune sygdomme, om de autoreaktive celler og deres produkter kan siges at være direkte årsag til symptomerne på sygdommene, eller om de er et følgefænomen til andre, primære sygdomsmekanismer.

Snart sagt ethvert organsystem kan rammes af autoimmune sygdomme, ligesom der forekommer mange forskellige varianter af såkaldt systemiske autoimmune sygdomme, hvor beskadigelser ses i flere organsystemer. Sygdommene er kroniske, men varierer i forløbsform, manifestationer,



Figur 2. Autoimmune sygdomme kan ramme stort set alle organer og væv. Figuren viser eksempler på autoimmune sygdomme med angivelse af hvilke organer eller væv, der er mål for kroppens egne antistoffer. Mikroskopi-billederne illustrerer for de forskellige sygdomme de typiske fund ved test for tilstedeværelsen af autoantistof i blodprøver fra patienterne. Lysende grønne områder svarer til binding af antistof fra patienterne – tilsvarende analyser af normalpersoners blod vil give helt mørke billeder, dvs. ingen binding af antistoffer.

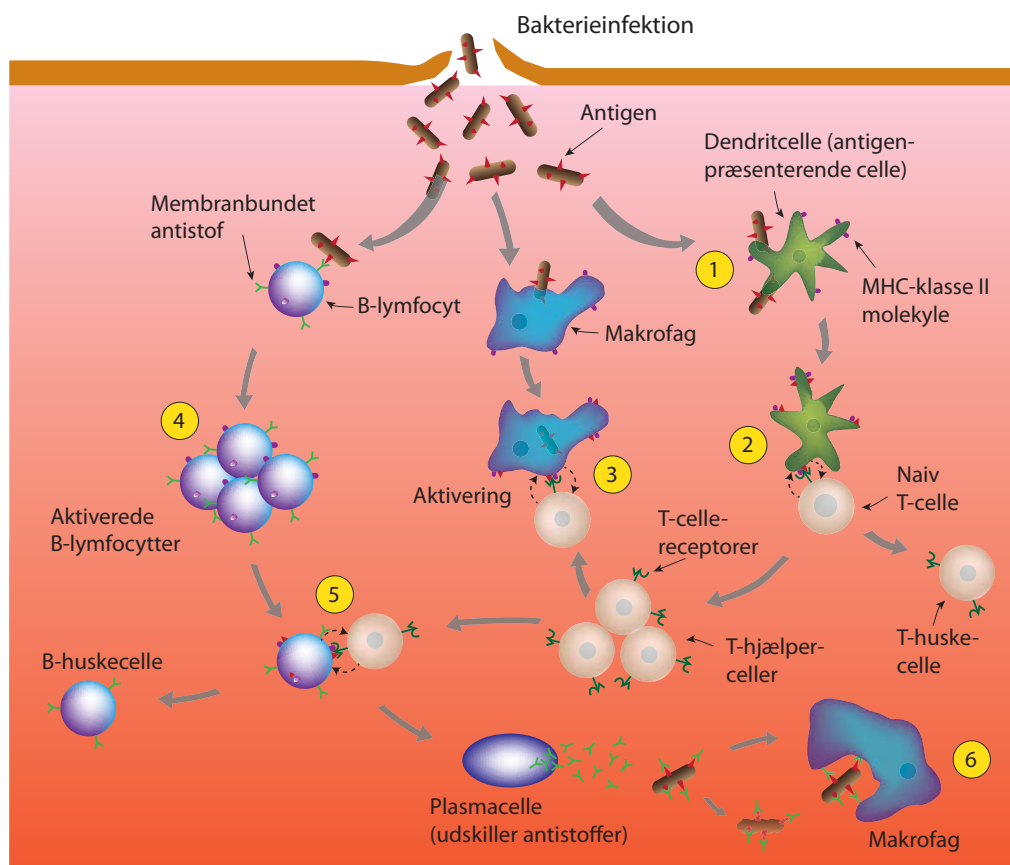
behandling og prognose mht. blivende skader og patientens overlevelse.

Lymfocytter – de autoimmune sygdommes hovedpersoner

Traditionelt skelner man mellem medfødt (innat) immunitet, der ikke er adaptiv (dvs. tilpasningsdygtig) og ikke udvikler hukommelse, og erhvervet

immunitet, der er adaptiv, ekstremt specifik og diversificeret og udvikler hukommelse. Selv om det medfødte forsvar (som f.eks. kan bestå af fysiske barrierer eller celler, der kan "spise" fremmede partikler) med vores nyere viden må siges at have visse adaptive egenskaber, er det stadig nyttigt at skelne mellem de to typer immuni-

tet. De stærke og meget selektive immunreaktioner, der ligger til grund for sygdom ved allergi og autoimmunitet og som udnyttes ved vaccinationer, er nemlig alle afhængige af det adaptive immunsystem og dets centrale celler, såkaldte B- og T-lymfocytter (se boks 1). Disse celler er en del af de hvide blodlegemer, der cirku-



Det normale immunforsvar

Boks 1: I dette skematiske eksempel vises bakterier, der trænger ind gennem en defekt i f.eks. huden. Nogle af bakterierne vil optages og nedbrydes i specialiserede celler (dendritceller) i underhuden (1).

Dendritceller er gode antigen-præsenterende celler. Fragmenter af de nedbrudte bakteriers proteiner præsenteres på overfladen af disse celler bundet til vævstypemolekyler kaldet MHC klasse II-molekyler. Dette kompleks af proteinfragment og MHC genkendes af T-lymfocyt-receptorer og aktiverer dermed specifikke T-lymfocytter (2).

T-lymfocytterne aktiveres til T-huskeceller og hjælperceller. T-hjælpercellerne stimulerer makrofager ("ædeceller") med optagning af bakterier til forøget destruktion af bakterierne (3).

T-hjælpercellerne stimulerer også de B-lymfocytter, som præsenterer bakterielle antigener på deres vævstypemolekyler efter at have bundet og optaget bakterierne ved hjælp af membranbundne

antistoffer (4).

B-lymfocytterne går efter hjælp fra T-celler i gang med at omdanne sig til plasmaceller og B-huskeceller (5).

Plasmaceller udskiller antistoffer som opløselige molekyler. Derved dannes der store mængder af specifikke antistoffer, som dels ved binding til bakterier bevirker deres ødelæggelse og dels bevirker, at antistofbundne bakterier optages af makrofager ved hjælp af deres receptorer for antistoffer (6).

Ved virusinfektioner er det andre typer af cellulære reaktioner der aktiveres. Tegningen viser ikke, at nogle af de forskellige interaktioner sker lokalt i underhuden, mens andre sker i de lokale lymfeknuder. Det er heller ikke vist, at celle-til-celle signalstoffer (cytokiner) har meget stor betydning for immuncellerne aktivering og for den præcise type af immunsvaret, der dannes. Ved autoimmune sygdomme kan alle de viste i øvrige sammenhænge hensigtsmæssige reaktioner optræde med den ene, men afgørende, forskel, at det angrebne antigen er en del af ens egen krop.

lerer i blodbanen og findes i store mængder i lymfekirtler og lymfatiske væv i thymus (brisen), milten, tarmepitelet og andre steder.

I korte træk er forskellen mellem B- og T-lymfocytter, at førstnævnte ved den rette sti-

muling udvikler sig til antistofproducerende celler, mens T-lymfocytterne udvikler sig til forskellige typer af såkaldte effektorceller, når de aktiveres af specifikke stimulerende molekyler (antigener) – f.eks. ved infektioner med virus, bak-

terier og parasitter. Sådanne effektorceller kan være dræberceller (cytotoxiske celler), dæmpende celler (suppressorceller), hjælpeceller eller hukommelsesceller.

Samlet sikrer systemet normalt en meget effektiv og selek-

tiv beskyttelse mod angreb udefra, og mod andre sygelige vævsforandringer som f.eks. cancerceller. Denne effektive overvågning opnås bl.a. ved, at kroppens celler kontinuerligt præsenterer et udvalg af molekyler på deres celleoverflader. De præsenterede molekyler scannes bl.a. i lymfeknuderne for uacceptable – dvs. fremmede eller forandrede – elementer, ligesom specialiserede celler i huden, luftvejene og i mave-tarmkanalen er meget effektive til at optage og nedbryde fremmede molekyler og præsenterer dem på celleoverfladen for lymfocytter. Disse typer af celler kaldes antigenpræsenterende celler.

Lymfocytter kan reagere mod stort set alt

Lymfocytter kan producere en lang række antistoffer og T-celle-receptorer (dvs. molekyler i T-lymfocytters cellemembran, der genkender antigener, når de præsenteres af andre cellers vævstypemolekyler – se også boks). Denne produktion styres genetisk på en måde, der giver mulighed for meget stor variation. Det betyder i praksis, at reaktioner mod stort set alt tænkeligt (incl. kroppens egne molekyler) er indbygget i immunsystemet. Styrken af reaktionerne overfor et givet antigen kan så skærpes betragteligt ved gentagen provokation (infektion, vaccination). Man skønner, at der teoretisk er mulighed for mere end 10^{10} forskellige specifikke genkender på antigenerne alene baseret på den specielle kombinatoriske struktur af antistof- og T-celle-receptor-gensystemerne.

Da immunsystemet kan reagere mod næsten alt, findes der livsvigtige mekanismer (under et kaldet immunologisk tolerance), der sørger for at begrænse reaktioner forårsaget af immunceller, der reagerer på kroppens egne molekyler. Når et egentligt immunsvaret er sat i gang gennem produktionen af immunceller, sørger en række videre processer for, at bindingsstyrken og selektivite-

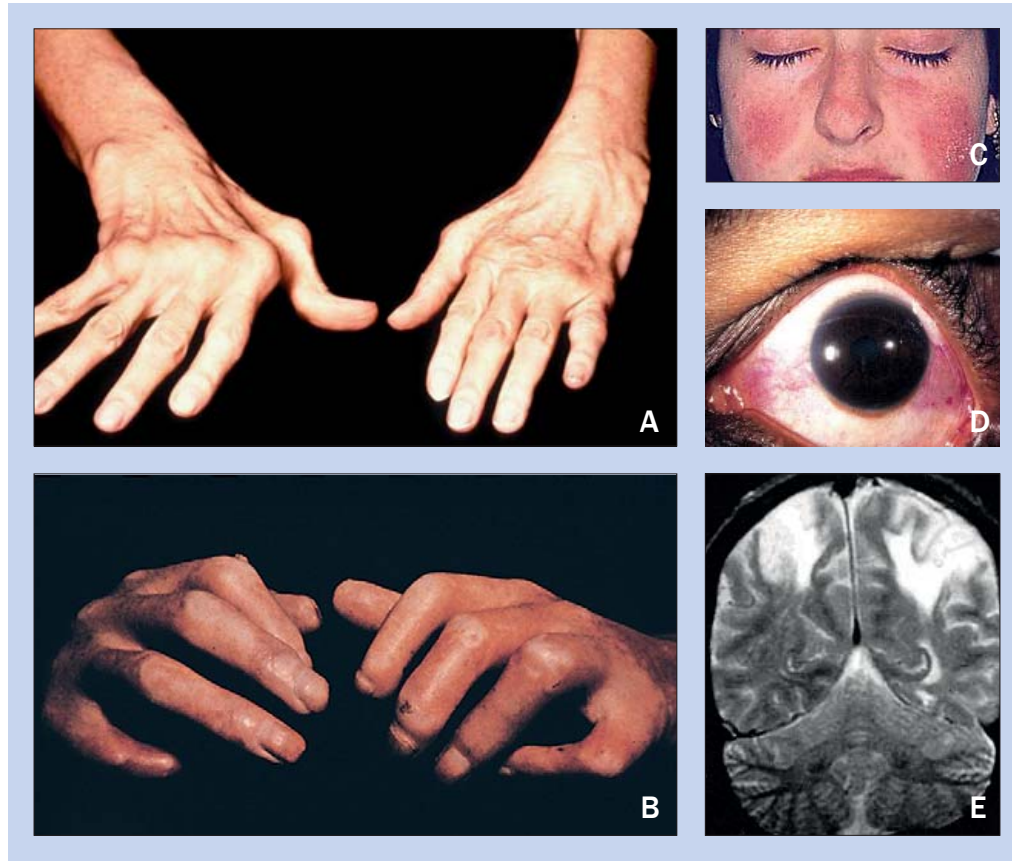
ten (specificiteten) overfor det udefra kommende antigen øges yderligere, ligesom den immunologiske hukommelse styrkes. Det er disse egenskaber ved immunsystemet, der udnyttes når man vaccinerer.

Som det er kendt fra allergiske reaktioner og utilsigtede bivirkninger under forsøg med biologisk medicin, er lymfocytterne og deres produkter i stand til at forårsage særdeles voldsomme reaktioner som chok og død, hvis ikke den rette balance opretholdes ved hjælp af dæmpende eller bremsende reaktioner. I mildere former er et ubalanceret immunsystem, f.eks. et immunsystem under konstant aktivering, med til at opretholde en ond cirkel af utilsigtede immunreaktioner, vævsbeskadigelse, inflammationsreaktioner og yderligere immunstimulation. Alle autoimmune sygdommes symptomer skyldes sådanne fejlregulerede immunreaktioner, der giver vedvarende betændelsesreaktioner i væv og organer.

Lymfocytter uddannes til at skelne

Som det fremgår, er styringen af lymfocytternes reaktivitet helt central for, at man ikke på den ene side udvikler immunmangeltilstande præget af gentagne alvorlige infektioner (f.eks. ved AIDS, hvor der er tale om en virusinfektion i en undergruppe af T-lymfocytterne, som bliver uvirksomme, dvs. en erhvervet immundefekt) og på den anden side ikke udvikler de voldsomme og/eller utilsigtede reaktioner, der ses ved allergiske reaktioner og autoimmunitet.

De mekanismer, der har til formål at beskytte organismen mod autoreaktive T-lymfocytter udvikles i den nyfødtes knoglemarv, milt, lymfeknuder og thymus (brisen) i et tæt samspil mellem specialiserede undergrupper af lymfocytter og antigenpræsenterende celler. Thymus er f.eks. helt central for selektionen af et sundt repertoire af T-lymfocytter, der netop ikke genkender kroppens egne bestanddele



Figur 3. Eksempler på tegn på almindelige og mere sjældne autoimmune sygdomme. A, leddegigt (reumatoid arthritis); B, sklerodermi med bindevævsdannelse og skrumpning af fingrenes hud; C, hududslæt svarende til områder eksponeret for sollys i ansigtet hos en patient med systemisk lupus erythematosus (SLE); D, udtørret øjenslimhinde ved Sjögrens sygdom; E, hjerneskanning, der viser områder præget af blodpropper (de hvide områder opadtil) ved immunbetinget blodpropstendens hos en SLE-patient.

på en sådan måde, at vævsbeskadigelse sættes i gang i den daglige overvågning af den raske organisme.

Aktiveringen af et regelret immunsvær afhænger desuden af flere signalveje (der kræver deltagelse af både B- og T-lymfocytter), hvilket er med til at mindske risikoen for autoimmun beskadigelse på trods af, at vi alle normalt har autoreaktive immunceller til stede i kroppen. En baggrundspopulation af autoreaktive celler og antistoffer, der binder sig relativt svagt til deres målmolekyler er som nævnt et normalt og nødvendigt fænomen. Det er nemlig med til at blokere for udvikling af celler og antistoffer, der binder sig stærkere og derved fremprovokerer betændelses-aktiverende autoimmune reaktioner mod egne væv.

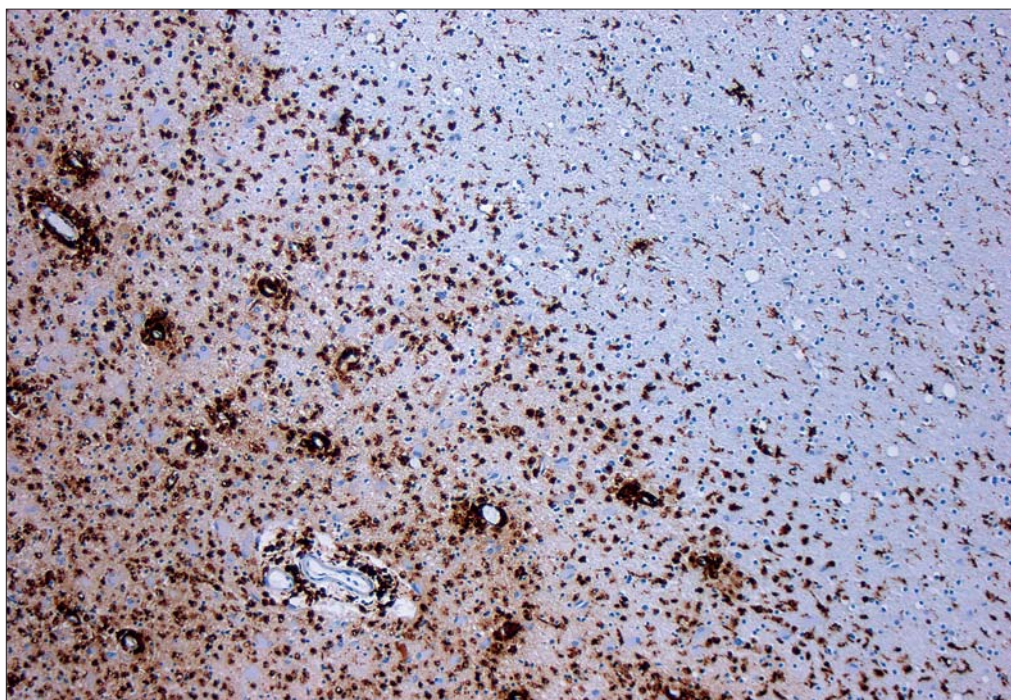
Autoimmune sygdommes molekyllære epidemiologi

Det er meget sjældent, at børn og unge får autoimmune sygdomme. Den typiske patient er en kvinde i 20-40 års alderen ved sygdomsdebut. På det molekyllære plan har det i efterhånden mange år været kendt, at de fleste autoimmune sygdomme, f.eks. leddegigt og type 1 diabetes er associeret med en overrepræsentation af visse vævstyper i forhold til vævstypfordelingen i den raske baggrundsbefolkning. Vævstypemolekylernes funktion er som nævnt at præsentere antigenfragmenter for immunsystemets celler. Det er et temmelig komplekst system med mange små forskelle (hvilket bl.a. gør det nødvendigt at matche vævstyper bedst muligt ved transplantationer, idet de jo ellers opfattes som fremmede

molekyler). Forskellige undergrupper af vævstypemolekyler er i stand til at præsentere forskellige antigenfragmenter (f.eks. antigener fra en mikroorganisme) på forskellige måder, ligesom bindingsstyrken og effektiviteten i dannelsen og påsætningen af antigenfragmenterne på vævstypemolekylerne inde i cellerne kan være forskellig. Autoimmune sygdommes vævstypeassociationer er således en vigtig indikator af, at måden (mængden, typen, bindingsstyrken), hvorpå antigener præsenteres, er vigtig for graden af stimulation af immunsystemet, ligesom det forklarer tendensen til familiær ophobning af autoimmune sygdomme, fordi vævstypesystemet nedarves. Da der ikke findes autoimmune sygdomme, som udelukkende ses ved bestemte vævstyper, og der

Fotos: Delvist baseret på figurer fra Medicinsk Kompendium, 17. udgave, 2009, med tilladelse fra Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck.

Foto: Wikimedia Commons



Figur 4. Mikroskopifoto af en læsion i forbindelse med multipel sklerose. Her nedbrydes nervecellernes beskyttende fedtlag (myelin) af immunsystemet. De brune pletter skyldes immunkemisk mærkning af særlige antistoffer, der afslører talrige makrofager – dvs “ædeceller” i færd med at nedbryde kroppens eget væv.

Boks 2: Autoimmune sygdommes primære årsag

Der er fremsat en række forskellige hypoteser om, hvad der er den primære årsag til autoimmune sygdomme. Ingen af dem er endegyldigt bevist, og flere af dem kan spille en rolle – evt. i forening:

Skjulte antigener:

Defekt selv-tolerance, fordi molekylet normalt ikke er i kontakt med immunsystemet, og derfor ikke kan fremkalde immunologisk tolerance overfor molekylet som det ellers normalt sker for kroppens egne molekyler under immunsystemets modning. Ved en skade (f.eks. infektion) kan det skjulte molekyle komme i kontakt med immunsystemet, der så opfatter det som et fremmedelement og danner et immunsvaret mod det. Kan være involveret i specielle tilfælde af autoimmunitet.

Molekylær efterligning:

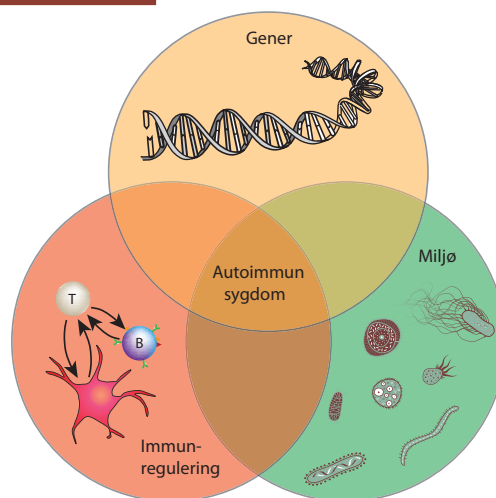
Krydsreaktioner mellem proteiner fra mikroorganismer og proteiner i ens egen krop, dvs. proteinernes aminosyresekvens ligner hinanden nok til at antistoffer fremkaldt af protein A (f.eks. fra en bakterie) også reagerer med protein B (fra ens egen krop). Et eksempel er mæslingevirus P3-protein og myelinbasisk protein fra nerveskederne (et vigtigt autoantigen i dissemineret sklerose).

Kronisk betændelse:

Signalstoffer, der er til stede ved infektioner, kan ændre kroppens egne celler, således at autoimmune reaktioner fremkommer.

Molekylære modifikationer og epitopspredning:

Et oprindeligt passende immunsvaret mod et fremmed molekyle breder sig til reaktioner mod egne molekyler, som har været associeret med (f.eks. bundet til) det fremmede molekyle.



Autoimmune sygdomme opstår i krydsfeltet mellem gener, miljø og reguleringen af immunsystemet.

Infektionsassocieret aktivering:

Ses ved visse virus, der inficerer immunsystemets celler, f.eks. B-lymfocytter, således at en stor del af dem – også de der reagerer mod egne molekyler – aktiveres. Et eksempel er det virus (Epstein-Barr virus), der forårsager mononukleose.

Virale genprodukter:

Når infektioner af kroppens celler med virus forandrer celleoverfladen, der herefter opfattes som fremmed.

omvendt ikke er vævstyper, som uomgængeligt leder til autoimmune sygdomme, er vævstypeprofilen dog hverken en tilstrækkelig eller en nødvendig faktor for udvikling af autoimmune sygdom.

Store genom-studier har bekræftet den stærke sammenhæng mellem områder i genomet, hvor vævstypesystemets gener findes, og autoimmune sygdomme, og peger der udover også på en række andre regioner med stærke associationer, bl.a. områder, der indeholder gener for centrale molekyler involveret i medfødt immunitet og af molekyler involveret i transmissionen af forskellige immunhormoners signaler over cellemembranen. Mikro-RNA systemerne, der regulerer udtrykket af proteiner ved at binde sig til messenger-RNA, er for nylig også kommet i fokus som faktorer, der er vigtige for styringen af immunsystemets reaktioner.

Alt i alt er mange medfødte, genetiske faktorer men også miljøfaktorer – først og fremmest infektioner – og timing i forhold til immunsystemets udvikling involveret i årsagerne til autoimmune sygdomme.

Hvor går det galt og kan det behandles?

Slutresultatet af en sygelig autoimmunreaktivitet er velkendt: En destruktiv betændelsesproces, der f.eks. ødelægger ledstrukturer ved leddegigt, insulinproducerende celler i bugspytkirtlen ved type 1 diabetes, thyroxinproducerende celler ved autoimmun thyreoiditis, myelinskerne i centralnervesystemet ved dissemineret sklerose, kirtelvæv ved Sjögrens sygdom og specielle hvide blodlegemer (neutrofile granulocytter) ved autoimmun karbetændelse. En meget høj målrettedhed af de destruktive processer kendetegner de fleste autoimmune sygdomme, og er grundlaget for at diagnosticere sygdommene ved at påvise forskellige typer af cirkulerende autoantistoffer. En mere bred reaktivitet kan også ses, for eksempel ved sygdommen systemisk lupus erythematosus, hvor en række

autoantistoffer kan påvises i blodet. Disse autoantistoffer er rettet mod myriader af forskellige molekyler, som imidlertid har til fællesnævner, at de er lokaliseret til cellekerner. Dette antyder, at systemisk lupus erythematosus er en autoimmune tilstand, der er et resultat af, at omsætningen af celle- og vævsrester (inklusive kernerester) på unormal vis har stimuleret immunsystemet.

Uanset hvilket autoantistofrepertoire, der optræder, er det de immunfremkaldte betændelsesreaktioner, man behandler patienterne for med immunundertrykkende stoffer som binyrebarkhormoner eller cellegifte. En nyere type behandling bremser betændelsesprocesserne ved at blokere for signalmolekyler og har især vist sig effektiv mod leddegigt, mens et andet lægemiddel, der blokerer for antistofdannelse også har vist sig effektivt ved forskellige andre alvorlige og fremskredne autoimmune sygdomme. Disse nye lægemidler betegnes under et som biologiske lægemidler og

forventes at udvikle sig meget de kommende år. Kun i sjældne tilfælde er det af værdi at fjerne de specifikke autoantistoffer. Det kan dog gøres f.eks. ved autoimmune muskelsvækkelse (myasthenia gravis), hvor der optræder antistoffer, der blokerer/destruerer de receptorer, der sørger for, at nervernes signaler overføres til musklerne (acetylkolinreceptorer). Når de er blokerede er musklerne lammede. Lige så lidt som andre behandlinger er denne behandling dog helbredende.

Det starter med en infektion

Selv om autoantistofferne er særdeles værdifulde til at stille diagnoserne, må de altså ofte siges at være et spejl af primære sygdomsprocesser i væv og organer. Disse igangsættende sygdomsmekanismer ved man stadig meget lidt om. Forskellige hypoteser har været fremsat (se boks 2), men ingen er endegyldigt bevist, og man må antage at flere af dem – evt. i forening – kan spille en rolle.

Meget taler dog for, at de

fleste autoimmune sygdomme starter med en infektion, og at den skade på vævet, der opstår i den forbindelse, stimulerer ikke alene immunsvaret mod mikroorganismen, men også mod egne proteiner, der er nedbrudte og/eller modificerede pga. de kemiske og enzymatiske reaktioner, der finder sted i forbindelse med betændelsesreaktioner (inflammation). De ændrede proteiner optages derved og præsenteres af antigen-præsenterende celler som fremmed materiale. I den proces kommer også normale proteinfragmenter til at blive præsenteret i en immunfremmede sammenhæng, hvilket sætter gang i autoimmune sygdom.

Den aktuelle forskning og udvikling på området koncentrerer sig om forbedret diagnostik og forståelse for disse sygdomsprocesser, specielt de tidligere stadier. Dette skal bane vejen for udvikling af nye og forhåbentlig væsentlig bedre behandlingsstrategier for autoimmune sygdomme. ■

Om forfatterne



Niels H. H. Heegaard er overlæge, afdelingschef, dr.med. & scient.

Tlf.: 3268 3378

E-mail: nhe@ssi.dk



Gunnar Houen er professor, områdechef, dr.scient.

Tlf.: 3268 3276

E-mail: gh@ssi.dk

Begge ved Klinisk Biokemisk & Immunologisk Afdeling Statens Serum Institut

Videre læsning:

Kuby Immunology 6th Ed, WH Freeman & Co

Tarmbakterier påvirker hjernen

Tarmbakterier har tilsyneladende indflydelse på sindstilstanden hos mus, viser forskning udført af forskere ved Karolinska Institutet i Stockholm og Genome institute i Singapore. Forskerne kom på sporet af et link mellem hjerne og tarmbakterier for fem år siden, da man fandt, at tarmbakterier regulerer aktiviteten af gener, der er vigtige for produktionen af serotonin – et centralt signalstof i hjernen. Forskerne satte sig på den baggrund for at studere den adfærdsmæssige forskel på mus med og uden en naturlig flora af tarmbakterier. Desuden har forskerne også studeret genaktiviteten i hjernevæv fra begge slags mus.

Det har vist sig, at de bakteriefrie mus brugte mere tid på at bevæge sig rundt i åbne områder end andre mus, ligesom de også var mere modige. Hvis mus placeres i en kasse med lyse og mørke sektioner, vil de fleste mus være tilbøjelige til at søge ly i de mørke områder. Men det gælder ikke de bakteriefrie mus, hvilket antyder at de er mindre frygtssomme end normale mus. Forskerne fandt også, at hvis man inficerede bakteriefrie mus med tarmbakterier under graviditeten, blev afkommet mindre aktivt og mere frygtssomt – igen et tegn på, at bakteriefloren spiller en rolle for at forme adfærden.

Undersøgelserne af musenes hjernevæv viste, at de bakteriefrie mus nedbrød signalstoffer såsom noradrenaline og dopamin hurtigere end normale mus. Aktivitetsniveauet af en række gener i hjernen var også distinkt forskellige mellem de to typer af mus. Eksempelvis var to gener, som menes at spille en rolle for angst, mindre aktive i de bakteriefrie mus.

Tilstedeværelsen af tarmbakterier reducerede også mængden af to proteiner, som er vigtige for nervecellers modning. Det antyder en mekanisme, som kan forklare, hvordan tilstedeværelse af bakterierne kan føre til forskelle på adfærd. Forskerne foreslår, at tarmbakterierne



Ny forskning viser, at tarmbakterier hos mus har indflydelse på udviklingen af hjernen.

under musenes graviditet kan udskille stoffer, som påvirker hjerneudviklingen hos fostret.

Om resultaterne kan overføres til mennesker og evt. på sigt udmønte sig i behandlinger for mentale lidelser må endnu stå hen i det uvisse. Men studiet understreger den pointe, der er blevet stadig mere tydelig de senere år, at kroppens bakteriefloa (kaldet mikrobiot) spiller en ikke ubetydelig rolle for, hvordan vores organisme fungerer.

CRK, Kilde: PNAS vol. 108, no. 7, p3047-3052