

Applikation av ny immunologisk grundforskning inom räckhåll

Kunskapen om patofysiologiska mekanismer vid multipel skleros och andra förmodat autoimmuna sjukdomar ökar snabbt och närmar sig alltmer tillämpningar inom klinisk medicin. Ett stort antal sådana nya immunologiska behandlingsprinciper vid MS provas för närvarande på olika ställen i världen.

Ett stort antal nya behandlingsprinciper provas för närvarande vid multipel skleros (MS), och resultat finns redan tillgängliga vad gäller några av dem. Det intressanta med flera av dessa behandlingar är att de utgör en direkt applikation av ny immunologisk grundforskning som först har testats och funnits effektiva i väl definierade neuroinflammatoriska djurmodeller, bl a vid experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE).

En del av dessa behandlingar utgör en mycket specifik intervention i immunreglerande system och blir på det viset även en sorts hypotesprövare huruvida dessa principer är viktiga för immunpatogenesen vid MS. Man bör nämligen ha klart för sig att vi fortfarande vet väldigt lite om vilka immunologiska avvikelser som är viktiga och av primär betydelse för utveckling av MS.

Med utgångspunkt i en schematisk bild av hur man tänker sig den inflammatoriska processen vid MS (Figur 1), skall vi beröra några av de behandlingsprinciper som för närvarande är anting-

Författare

ANDERS SVENNINGSSON
med dr, specialisläkare

MAGNUS ANDERSSON
med dr, biträdande överläkare

TOMAS OLSSON
professor, överläkare; samtliga vid neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, samt enheten för neuroimmunologi, inst för Medicin, Karolinska institutet, Stockholm.

en under prövning eller under utveckling.

Vi vill betona att denna beskrivning är långt ifrån fullständig; snarare omfattar den de just nu mest intressanta exemplen på immunmodulerande behandling vid MS.

Rekryteringsinhibition av inflammatoriska celler till CNS

Den patogena inflammatoriska reaktionen vid MS anses till stor del vara cellmedierad och beroende av en lokal ansamling av lymfocyter och makrofager i centrala nervsystemet (CNS). En förutsättning för detta är således att immunkompetenta celler migrerar från blodbanan till CNS-parenkymet och där utövar sina skadliga effekter. Ett stort antal s k adhesionsmolekyler har på senare år identifierats, vilka i olika utsträckning ter sig nödvändiga för att mediera transmigrationen av inflammatoriska celler till olika vävnader i kroppen.

I djurförsök har man kunnat visa att vissa adhesionsmolekyler är av större betydelse än andra vid uppkomsten av neuroinflammation. Framför allt verkar interaktionen mellan VLA-4 (Very Late Activation antigen) på lymfocyten med VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) på endotelcellen vara en nödvändig förutsättning för CNS-infiltration av lymfocyter [1].

Blockering av denna interaktion hämmar effektivt experimentell neuroinflammation, och endast T-celler med ett högt uttryck av VLA-4 kan mediera EAE [2]. För närvarande pågår prövningar med att blockera VLA-4 med humaniserade antikroppar vid MS, men det finns ännu inga resultat tillgängliga.

En nackdel med denna typ av behandling torde vara dess i stort sett ospecifika natur, med en potential att även negativt påverka ändamålsenliga immunreaktioner i kroppen. Flera adhesionsmolekyler har även icke immunologiska funktioner, varav endast ett fåtal är kända. Det kan därför vara svårt att förutse biverkningspektret vid denna typ av terapi. Kronisk behandling ter sig av samma skäl osannolik, men intervention i dessa system skulle kunna

vara av värde vid behandling av svåraskov.

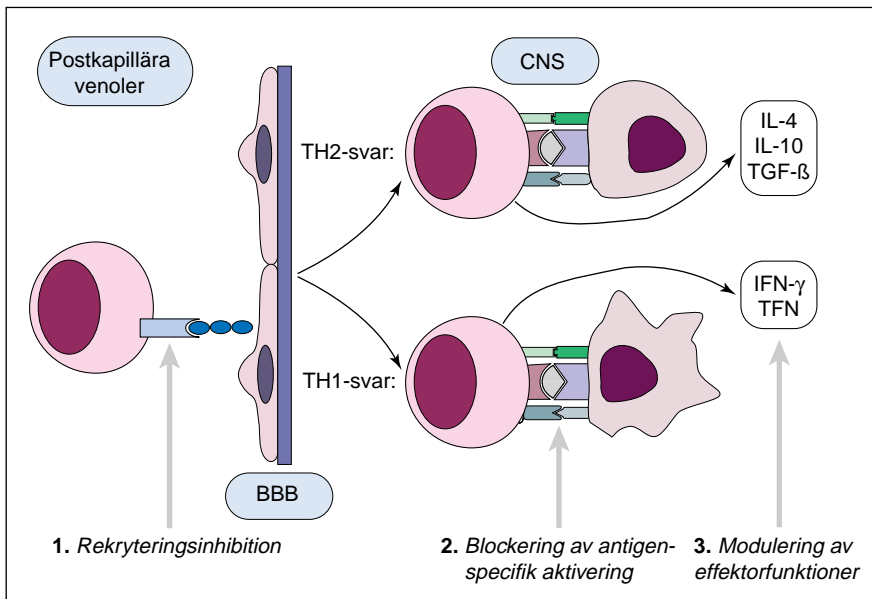
Blockering av antigenspecifik aktivering

Multipel skleros uppfattas allmänt som en autoimmun sjukdom, även om det – som i många andra fall – saknas formella bevis för att så skulle vara fallet. Det förutsätts att immunsystemet har blivit »felprogrammerat» att reagera mot något kroppseget antigen i CNS. Exakt kännedom om detta antigens natur skulle då öppna möjligheter att »korrigera» immunsvaret på ett för MS-sjukdomen specifikt sätt och därmed utveckla behandlingar som i stort sett saknar ospecifika immunsupprimerande effekter.

Basen för den antigenspecifika aktiveringen ligger i det »trimolekylära komplexet» (Figur 2), som består av att T-cellsreceptorn (TCR) på en T-lymfocyt känner igen ett specifikt antigen presenterat av transplantationsantigen (HLA) på en antigenpresenterande cell (APC). För att T-cellen ska bli slutgiltigt aktiverad krävs dessutom närvaro av ett flertal accessoriska molekyler, bl a adhesionsmolekyler och s k co-stimulerande molekyler.

Med utgångspunkt i detta molekylära skeende finns teoretiskt ett stort antal möjliga terapier, varav flera har testats experimentellt. Förutsättningar för dessa har även studerats hos patienter med MS. Några av dessa skall här kort beröras:

T-cellsreceptorriktad terapi. I stort sett varje T-lymfocyt i kroppen (undantaget klonalt expanderade celler) uttrycker en unik TCR selekterad i tymus för att i första hand kunna binda till eget MHC som ej presenterar kroppsegna peptider. Bindningen mellan TCR och MHC/peptid är av hög specificitet men låg aviditet. Det är därför svårt att blockera den antigenbindade delen av TCR utan att i detalj känna till det sjukdomsdrivande antigenet. Det har gjorts många försök att så selektivt som möjligt identifiera patogena kloner på basen av ytstrukturer som kan fungera som måltavla för terapier. Man har då bl a studerat frekvensen av olika variabla



Figur 1. Schematisk bild över hur man tänker sig uppkomsten av inflammation i det centrala nervsystemet vid MS, samt olika angreppspunkter för immunologiska behandlingar. I det första steget rekruterar aktiverade lymfocyter över blod-hjärnbarriären (BBB) till CNS-parenkymet, varefter de i ett andra steg kan aktiveras genom lokal presentation av antigen (troligen i första hand via makrofager och mikroglia). Slutligen aktiveras lymfocyterna till att utöva olika effektorfunktioner, såsom att producera cytokiner. Beroende av bl a aktiveringsmiljön och vilka antigen som aktiverar, kan cellerna differentieras till att producera olika mönster av cytokiner (TH1- respektive TH2-svar).

die med en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot en specifik TCR Vβ-kedja med syfte att depletera dessa celler från cirkulationen. Då dessa utgör mindre än 5 procent av samtliga T-celler förväntas ingen märkbar immunsuppression av behandlingen. Styrkan med denna behandlingsprincip är att den ter sig relativt biverkningsfri samt ger möjlighet att långsiktigt påverka sjukdomsförloppet.

Detta förutsätter emellertid att det är just dessa celler som är de dominant sjukdomsdrivande – något vi alltså inte med säkerhet vet ännu.

Antigen-specifik terapi. Den ultimata behandlingen vid en autoimmun sjukdom torde vara baserad på exakt kunskap om det utlösande autoantigenet utifrån vilket en helt sjukdomsspecifik – eller till och med förebyggande – behandling skulle kunna utvecklas. MS-

patienter uppvisar ökad immunologisk reaktivitet mot ett stort antal myelinantigener [7, 8], men inget av dessa har med säkerhet kunnat bevisas vara primärt sjukdomsdrivande. I djurförsök kan man framgångsrikt behandla EAE genom att med hjälp av det immuniserande autoantigenet inducera apoptos av patogena T-celler specifika för just det antigenet [9].

En annan strategi har varit att försöka modifiera det immunologiska svaret från att vara dominerat av de proinflammatoriska cytokinerna IFN-γ och TNF till de cellulärt immunhämmande cytokinerna IL-4, IL-10 och TGF-β. Detta kan uppnås experimentellt med hjälp av modifierade, men korsreagerande, peptider och brukar benämnas immundeviation eller »altered peptide ligand»-terapi [10].

Än så länge fattas en del kunskaper för att dessa behandlingsprinciper skall kunna realiseras för MS-patienter, men det är på lång sikt en lovande utvecklingslinje.

En variant av antigenspecifik terapi är oral tolerans, vilken redan har prövats i både fas I- och fas II-studier i USA. Principen vid oral tolerans bygger på att ett immunologiskt svar utlöset i tarmen snarare verkar tolerogent gentemot det givna antigenet än immunogent. Dessvärre kunde man under våren 1997 konstatera att den genomförda studien med

TCR α- och TCR β-kedjor bland myelinreaktiva T-celler samt i MS-plack. Resultaten från sådana studier har varierat påtagligt, sannolikt till stor del av metodologiska skäl.

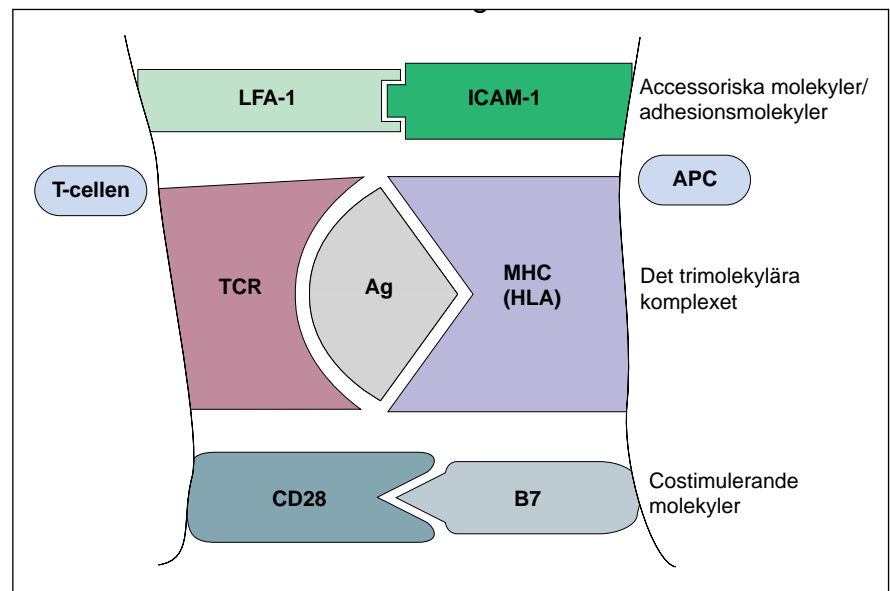
Det har emellertid under de senaste åren framkommit mer samstämmiga resultat från olika forskargrupper tydande på ett restriktivt utnyttjande av vissa Vβ-kedjor av T-celler specifika för den immundominanta epitopen av myelinbasiskt protein (MBP; aa84-102). Denna restriktion har i sin tur varit beroende av HLA-typ, nämligen Dw2, den vanligast förekommande haplotypen bland MS-patienter [3, 4].

Samma TCR har även rapporterats vara selektivt uttryckt av T-celler i MS-plack [5].

I USA har man genomfört en studie där man »vaccinerat» MS-patienter med peptider specifika för denna TCR-kedja. Dessa patienter utvecklade anti-idiotypiska T-celler med specificitet för denna TCR [6]. En välvillig tolkning av de kliniska resultaten indikerar ett »stabiliserat» kliniskt förlopp hos de vaccinerade patienterna jämfört med dem som fått placebo.

Vid neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, genomförs just nu en stu-

Figur 2. De huvudsakliga receptorstrukturena nödvändiga för antigenspecifik aktivering. Den immunologiska specificiteten är förmedlad av komponenterna i det trimolekylära komplexet: HLA-molekyl/Antigen (Ag)/T-cellsreceptor (TCR). För att fullständig aktivering av T-cellen skall komma till stånd krävs även engagemang av olika accessoriska molekyler, bl a adhesionsmolekyler samt co-stimulerande molekyler (enbart exempel på dessa angivna i figuren).



ANNONS

Behandlingsalternativ vid olika faser av MS

Nuvarande behandlingar		Framtida behandlingar?	
<i>Långsiktig</i>	<i>Skov</i>	<i>Långsiktig</i>	<i>Skov</i>
Beta-IFN	Kortison	Ag-specifik terapi	Rekryteringsinhibition
Glatirameracetat		TCR-riktad terapi	Co-stimulationsblock
IVIG?		Oral tolerans?	Direkt cytokininteraktion
Immunsuppressiva?			
<i>Kombinationsbehandlingar?</i>			

oralt givet myelin utfallit helt negativt, och det är för stunden oklart hur man skall förhålla sig till denna terapiform i framtiden.

Blockering av co-stimulerande signaler. För att full effektorfunktion skall induceras hos T-cellen krävs engagemang av förutom det trimolekylära komplexet även ett flertal accessoriska molekyler på såväl den antigenpresenterande cellen (APC) som T-cellen (Figur 2). Framför allt har de co-stimulerande molekyler B7-1 och B7-2 på APC, som binder till CD28 eller CTLA-4 på T-cellen, visat sig spela en avgörande roll för slutresultatet av den antigenspecifika igenkänningen [11]. Om B7-molekylen uttrycks på APC och engageras vid presentationen aktiveras T-cellen fullt ut, men om APC inte uttrycker B7 uteblir inte bara aktiveringen utan T-cellen blir också anergisk mot detta antigen, dvs har utvecklat specifik tolerans mot just det antigenet [12].

Man tror att en del av den naturliga toleransen vi har mot egen vävnad beror på just en sådan antigenpresentation av autoantigen i perifera organ, där B7 normalt inte uttrycks.

Det är också möjligt att en sådan tolerans kan brytas om autoantigen presenterades i ett sammanhang där perifer expression av B7 har inducerats, såsom vid organinflammation. Detta kan i sin tur vara ett sätt att utveckla autoimmuna sjukdomar [13]. Då co-stimulerande molekyler är engagerade enbart i situationer av immunologisk aktivering, skulle en eventuell interferering med dessa kunna vara attraktiv som terapeutisk princip.

Med nuvarande kunskaper finns alltså inte skäl att befara bieffekter som sträcker sig utanför immunsystemet, men långvarig behandling är dock sannolikt inte möjlig då även ändamålsenlig immunitet rimligen dämpas av en sådan behandling. Samspelet mellan B7-1 och B7-2 och deras interaktion med CD28 och CTLA-4 är emellertid komplext, då det består av både aktiverande och inhiberande signaler till T-cellen. Det krävs därför fortfarande ytterligare kunskap innan denna typ av behandling

kan tänkas komma i praktiskt kliniskt bruk.

Blockering/modulering av effektorfunktioner

De viktigaste immunologiska effektorfunktionerna utgörs av antingen sekretion av immunmodulerande eller cytotoxiska cytokiner eller att immunkompetenta celler genom direktkontakt förmedlar cytotoxiska effekter. Ett flertal proinflammatoriska cytokiner antas förmedla skadliga effekter vid MS, t ex gamma-IFN och TNF (TH1-profil), medan andra cytokiner tillskrivs positiva effekter, såsom TGF- β , IL-4 och IL-10 (TH2-profil). Denna uppdelning i »onda» och »goda» cytokiner bygger på observerade effekter av dessa substanser vid experimentell neuroinflammation och är med all säkerhet en grav överförenkling av hur situationen är vid MS.

Ett möjligt behandlingsalternativ vid MS skulle kunna vara att direkt interagera med dessa immunologiska effektormolekyler, vilket gjorts framgångsrikt vid EAE. Det som för stunden ligger närmast en klinisk applikation är blockering av TNF α med monoklonala antikroppar, vilket redan har prövats vid reumatoid artrit med lovande resultat [14].

Det som emellertid stämt till viss tveksamhet vad gäller anti-TNF-behandling vid MS är att två patienter som fått denna behandling i ett pilotförsök utvecklade både kliniska skov och nya magnetkameralesioner [15]. En annan möjlighet är att ge rekombinanta cytokiner med förmodad antiinflammatorisk effekt, framför allt TGF- β eller IL-10. Man har hittills prövat endast TGF- β i fas I-studier vid MS, varifrån slutsatser avseende klinisk effekt ännu inte kunnat dras.

Konklusion

Vi ser nu framför oss en spännande era av helt nya immunologiska behandlingsmetoder vid förmodat autoimmuna sjukdomar, såsom MS. I separat ruta sammanfattar vi en del av dessa terapier (se även föregående artikel i detta nummer). Möjligheter kommer troligen att öppnas för att mer eller mindre

skraddarsys behandlingar för enskilda patienter, beroende på bl a HLA-typ, individuell antigenreaktivitet och sjukdomsfas.

Detta kommer att ställa helt andra krav på såväl utredning inför behandling som uppföljning och utvärdering av insatt terapi.

Referenser

- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against α 4 β 1 integrin. *Nature* 1992; 356: 63-6.
- Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA Jr. Surface expression of α 4 integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J Exp Med* 1993; 177: 57-68.
- Oksenberg JR, Stuart S, Begovich AB, Bell RB, Erlich HA, Steinman L et al. Limited heterogeneity of rearranged T-cell receptor V α transcripts in brains of multiple sclerosis patients. *Nature* 1990; 345: 344-6.
- Kotzin BL, Karaturi S, Chou YK, Lafferty J, Forrester JM, Better M et al. Preferential T-cell receptor β -chain variable gene use in myelin basic protein-reactive T-cell clones from patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9161-5.
- Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, Mitchell D, Erlich HA, Murray RS et al. Selection for T-cell receptor V β -D β -J β gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature* 1993; 362: 68-70.
- Vandenbark AA, Chou YK, Whitham R, Mass M, Buenafe A, Liefeld D et al. Treatment of multiple sclerosis with T-cell receptor peptides: Results of a double-blind pilot trial. *Nat Med* 1996; 2(10): 1109-15.
- Sun J, Link H, Olsson T, Xiao BG, Andersson G, Ekre HP et al. T and B cell responses to myelin-oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Immunol* 1991; 146(5): 1490-5.
- Sun JR, Olsson T, Wang WZ, Xiao BG, Kostulas V, Fredriksson S et al. Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls. *Eur J Immunol* 1991; 21(6): 1461-8.
- Critchfield JM, Lenardo MJ. Antigen-induced programmed T cell death as a new approach to immune therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 75(1): 13-9.
- Vergelli M, Hemmer B, Utz U, Vogt A, Kalbus M, Tranquill L et al. Differential activation of human autoreactive T cell clones by altered peptide ligands derived from myelin basic protein peptide (87-99). *Eur J Immunol* 1996; 26: 2624-34.
- Allison JP. CD28-B7 interactions in T-cell activation. *Curr Opin Immunol* 1994; 6(3): 414-9.
- Cross AH, Girard TJ, Giacometto KS, Evans RJ, Keeling RM, Lin RF et al. Long-term inhibition of murine experimental autoimmune encephalomyelitis using CTLA-4-Fc supports a key role for CD28 costimulation. *J Clin Invest* 1995; 95: 2783-9.
- Guerder S, Picarella DE, Linsley PS, Flavell RA. Costimulator B7-1 confers antigen-presenting-cell function to parenchymal tissue and in conjunction with tumor necrosis factor α leads to autoimmunity in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(11): 5138-42.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al. Randomised

double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.

15. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BME et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumour necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47(6): 1531-4.

Summary

Future immunological treatment strategies for multiple sclerosis

Anders Svenningsson, Magnus Andersson, Tomas Olsson

Läkartidningen 1998; 95: 5631-5

Based on continuous advances in our knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in the development of multiple sclerosis and other putatively autoimmune diseases, several new immunological treatment strategies are currently being tested in different parts of the world. In principle, these strategies are designed to interfere with three steps in the presumed pathogenic immunological process: inhibition of lymphocyte recruitment to inflammatory foci in the central nervous system; blocking of antigen-specific activation; and interference with immunological effector mechanisms. Preliminary results are available for some of these treatment strategies.

Correspondence: Anders Svenningsson, Dept of Neurology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.



Kungen vägrade att sätta sig i den amerikanska rullstolen, som år 1949 var i det närmaste identisk med dagens modell ovan.

Den amerikanska rullstolen vann inte kungens gillande

År 1949 såg vi som arbetade på AB Stille-Werner (Stille) i Stockholm i en amerikansk facktidsskrift att en verkligen praktisk rullstol presenterades i stor stil. Det var en stol som enkelt kunde fällas ihop för att också kunna läggas i en modern bils baklucka. Den var något nytt i »bilåldern».

Vi på Stille tyckte den såg oerhört tilltalande ut och beställde ett antal stolar från USA.

Det slumpade sig så, att vid den tiden hade kung Gustav V opererats för blåssten på Serafimerlasarettet. Doktor Hjalmar Casserman, 1:e livmedicus och även medlem av Stilles styrelse, kom upp till oss och ville att Stille skulle ställa en rullstol till kungens förfogande för konvalescens-tiden. Och det skulle givetvis vara en »fin» stol. Vi visade honom den amerikanska broschyren och han ville prompt att vi skulle ta hem en sådan stol för kungen. Alltså telegraferade vi tillverkaren: »Sänd omgående en beställd rullstol för den svenske kungen!»

Då blev det fart på amerikanerna. Redan tre dagar senare kom en stol till Bromma flygplats! Dr Casserman meddelade att han själv ville visa stolen för kungen, så den levererades till Serafen. Men ack! Dr Casserman hade »gjort upp räkningen utan värden», kung Gustav vägrade bestämt att sätta sig i rullstolen!

Vi fick nu stort bryderi. Vad skulle vi säga till amerikanerna? De hade ansträngt sig över hövan och förvän-

tade sig säkert ett besked om hur vår kung uppskattade stolen. De var ju stolta över sin nyskapelse, och såg naturligtvis fram emot att få en »fjäder i hatten» i form av en verkligt fin referens. För oss återstod dock inget annat än att snöpligen krypa till korset och tala om som det var. En anti-klimax av hög dignitet!

Stolen, som jag erinrar mig hade namnet »Bellevue», blev dock en stor succé. Praktiskt taget alla rullstolar i dagens sjukvård här hemma och internationellt är av samma bas-konstruktion, så den fick sannerligen bestående värde!

Stig Tjerneld
Höllviken

MEDICIN HISTORISK

paus

Medicinhistoriska
ögonblicksbilder,
i form av en kort text
till en bra bild,
välkomnas!

»Medicinhistorisk paus»
Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Redaktör:
Kristina Räf