

Magbakterier styr epitelcellers immunförsvar

I mage och tarmar pågår ständigt en lätt inflammatorisk reaktion genom vilken epitelcellerna fungerar som en immunologisk barriär såväl som en anatomisk dito. Med tanke på denna immunaktiverande förmåga har forskare länge undrat hur de bakterier som bygger upp den naturliga tarmfloran kan samexistera med epitelceller i mage och tarm.

Nu visar forskare vid Emory University School of Medicine i Atlanta att icke-patogena Salmonellabakterier kan styra epitelcellernas uttryck av transkriptionsfaktorn NF- κ B.

– Icke-patogena bakterier är inte alls inerta som man tidigare trott, utan de nedreglerar aktivt epitelcellernas uttryck av NF- κ B och därmed deras immunologiska svar, säger doktor Andrew Neish.

Forskarna använde humana koloncancer celler som experimentell modell för tarmepitelet och prövade olika Salmonellabakteriers förmåga att styra cellernas immunsvår. Mängden inflammatoriska produkter mättes och forskarna såg att de icke-patogena bakterierna, till skillnad från patogena Salmonellastam-

mar, hämmade NF- κ B inducerad cytokinproduktion.

Nedregleringen sker genom att bakterien förlänger livslängden på den inhibitor som ser till att NF- κ B-bildningen hålls tillbaka. Normalt bryts inhibitory I κ B- α ned när epitelcellen känner av bakteriens närvaro. När I κ B- α minskar i mängd börjar NF- κ B bildas och tar sig sedan till cellens kärna för att initiera tillverkningen av olika proinflammatoriska proteiner. Gruppen visar nu att de icke-patogena bakterierna helt enkelt stoppar ubikvitineringen och nedbrytningen av I κ B- α . Mekanismen är inte klar, men troligen överför bakterien ett ännu okänt ubikvitineringshämmande protein till epitelcellen.

För att isolera det verksamma ämnet använder man nu ett genetiskt angreppssätt där mutationer introduceras i bakteriegenomet varefter effekterna studeras. I nästa steg vill man utvärdera vilka andra slags bakterier som har förmåga att nedreglera NF- κ B-bildningen och forskarna ska också utveckla en kaninmodell för att göra experiment in vivo.

Idag lider många människor i västvärlden av kroniska inflammationer i tarmen. Sjukdomen uppstår när tarmens celler felaktigt initierar ett starkt immunsvår mot den naturliga tarmfloran. En anledning är antibiotikabehandling, men även genetisk predisposition verkar ge en ökad känslighet.

Andrew Niesh poängterar att epitelcellerna i magen har en ständig kontakt med världen utanför. År miljoner av samevolution mellan vertebrater och mikroorganismer borde därför ha lett till ett sätt för icke-patogena bakterier att »förhandla» med epitelcellerna.

– Det är därför fel att se kronisk inflammation som ett symptom på att systemet är kontaminerat. Jag tror snarare att det handlar om en rubning i den finstämda ekologi som normalt råder. I framtiden kan man kanske häva kroniska tarminflammationer genom introduktion av immunlugnande bakterier, säger han.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se

Science 2000; 89: 1560-3.

Säkrare xenotransplantation med förebyggande vaccinering

Bristen på mänskliga organ är stor och var femte svensk som behöver en ny lever eller ett friskt hjärta hinner dö under väntetiden. Nu visar engelska forskare hur kroppen med en slags vaccination skulle kunna luras att istället acceptera vävnad från grisar.

Hittills har xenotransplantationer varit problematiska, eftersom kroppens immunförsvar snabbt identifierar organet eller cellerna som främmande och sätter igång en avstöttningsprocess. Användning av höga doser immunsuppressiva läkemedel tonar visserligen ned immunförsvarets avstötande förmåga, men samtidigt riskerar patienten att falla offer för infektioner. För att komma runt problemen visar en forskargrupp vid Imperial College i London hur immunsystemet hos möss kan fås att tolerera artfrämmande vävnad och samtidigt fortsätta försvara sig mot farliga infektioner.

– Det vi gör är att selektivt förblinda immunsystemet, säger immunologiprofessor Robert Lechler.

Grisceller uttrycker speciella ytmolekyler som kallas CD86. När mottagarens T-celler binder dessa ger det kroppen signal att bryta ner de främmande cellerna. Genom att i förväg vaccinera

FOTO: MARIANNE LINDPRESSEDENS BILD

Engelska forskare har visat hur kroppen med en slags vaccination skulle kunna luras att acceptera vävnad från grisar.

mössen kunde denna initiering undvikas. I mössens fall innehöll vaccinationssprutan små peptidbitar av CD86-molekyler varvid immunförsvaret bildade antikroppar mot dessa. När bukspottkörtelceller från gris sedan opererades in i musen band de nybildade antikropparna till griscellernas CD86 och dolde på så vis dessa för musens immunceller. Vaccinerade möss kunde behålla vävnaden under sex veckor, till skillnad från ovaccinerade möss där vävnaden stöttes bort efter två veckor.

Robert Lechler hoppas att denna tidsrymd ska kunna utökas eftersom de transplanterade griscellerna hela tiden initierade ett antikroppssvar.

Metoden fungerar bra på möss, eftersom deras avstötning starkt påverkas av det nu hämmade direkta immunsvaret. Forskargruppen studerar nu hur även det viktiga indirekta eller humoral svaret ska kunna styras. Därefter blir nästa steg att studera hur människolika apor tolererar grisceller efter vaccination.

I juli i år rapporterade en grupp kanadensiska läkare att de lyckats transplantera insulinproducerande celler till diabetessjuka, som därefter klarat sig utan insulintillskott. Men det krävdes bukspottkörtelceller från två avlidna personer per transplantation.

– Om cellerna istället kunde tas från grisar skulle det vara ett sätt att i framtiden faktiskt bota diabetessjuka. Men med tanke på riskerna för virusöverföring tror jag vi alla sover bättre om natten om transplantationer kan utföras utan att mottagarens hela immunsvår måste slås ut, säger Robert Lechler.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se

Nature Immunology, 2000; 1: 164-8.