

# Naturlig immunitet – första linjens försvar

## Ny behandling mot infektioner och autoimmuna sjukdomar i sikte



**PETER BERGMAN**, med dr, ST-läkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; institutionen för laboriemedicin och Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet  
peter.bergman@karolinska.se

**GUDMUNDUR H GUDMUNDSSON**, professor, Institutet för biologi, Islands Universitet, Reykjavik

**BIRGITTA AGERBERTH**, professor, institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska institutet, Stockholm

Ofta studeras orsaker till sjukdom, men sällan pratar vi om de faktorer som bidrar till att vi håller oss friska. Med tanke på alla de bakterier som finns i vår omgivning är det egentligen häpnadsväckande hur sällan vi blir sjuka. Uppenbarligen förfogar kroppen över ett effektivt försvarssystem. Kunskapen om detta system, som ofta kallas naturlig immunitet (innate immunity), har genomgått en fantastisk utveckling under de senaste 20 åren.

Den förste som gjorde observationer rörande kroppens sätt att eliminera mikroorganismer var Ilya Mechnikov. Han tilldelades Nobelpriset redan 1908 för sina upptäckter om hur vita blodkroppar fagocyterade bakterier, dvs hur vita blodkroppar kan »svälja« mikroorganismer för att sedan döda dem. Mechnikov sammanfattade själv sina studier i sin Nobelföreläsning [1]: »The bacilli are within a short space of time seized by the white corpuscles which accumulate in quantity at the inoculation point. Once inside the phagocytes, the bacilli die within a comparatively short time.«

### Första linjen i mycket gammalt system

I slutet av 1960-talet upptäcktes att vita blodkroppar från patienter som led av kronisk granulomatös sjukdom hade defekter i det syreberoende system som avdödar bakterier. Emellertid var dessa vita blodkroppar – eller, mer specifikt, neutrofila granulocyter – från patienter med denna sjukdom ändå relativt effektiva på att döda bakterier in vitro, vilket pekade på förekomsten av effektiva icke-syreberoende mekanismer för avdödning av bakterier [2].

Intensiv forskning kunde senare också påvisa att flera basiska peptider/proteiner var ansvariga för denna icke-syreberoende process [3]. Således var Mechnikov mycket före sin tid i sina studier av hur vita blodkroppar dödar bakterier; han observerade effekten av antimikrobiella peptider redan före 1908, men hade inga redskap att identifiera och karakterisera dessa små proteiner.

Parallellt med studierna om kronisk granulomatös sjukdom, vilka utgick från denna ovanliga sjukdom som drabbade människan, studerade Hans G Boman insekters immunitet i början på 1970-talet. Han fascinerades av att insekter kunde leva i djurs avföring utan att dö av bakteriella infektioner. Detta blir än märkligare av det faktum att insekter saknar vår motsvarighet till cirkulerande immunceller (B- och T-celler), som är nyckelceller i det förvärvade immunsystemet, vilket är uppbyggt kring antikroppar och immunologiskt minne. Boman in-

»Med tanke på alla de bakterier som finns i vår omgivning är det egentligen häpnadsväckande hur sällan vi blir sjuka.«

jicerade fjärilspuppor med bakterier och kunde efter 8 års arbete isolera och sekvensbestämma den första antimikrobiella peptiden i fjärilen *Hyalophora cecropia*, som då fick namnet cekropin [4].

Samtidigt gjorde en grupp vid University of California Los Angeles (UCLA) under ledning av Robert Lehrer en uppföljning av fynden vid kronisk granulomatös sjukdom. Lehrer och hans medarbetare identifierade några av de peptider som fanns i neutrofiler och som var ansvariga för den icke-syreberoende avdödningen av bakterier i våra vita blodkroppar [5]. Dessa peptider gavs namnet defensiner efter sin försvarsfunktion.

När sedan Michael Zasloff upptäckte flera av dessa antimikrobiella peptider i grodors hud, vilka han kallade magaininer efter hebreiskans ord för »sköld«, var cirkeln i stort sett sluten [6]. Nu kunde man ana att dessa peptider var mycket spridda i naturen och att många levande organismer utnyttjade peptider i sitt försvar mot mikroorganismer.

I dagens läge är detta ett accepterat faktum, eftersom peptiderna har detekterats från lågtstående organismer som svamp upp till människa [7]. Antimikrobiella peptider är således ett mycket gammalt system som hjälper till att ge ett skydd mot alla de mikroorganismer som finns i vår omgivning. Även människan har utvecklat ett aktivt naturligt försvarssystem där antimikrobiella peptider är den första linjen.

I den här översikten sammanfattar vi den senaste kunskapen om antimikrobiella peptider och sätter in dem i ett medicinskt sammanhang med fokus på några av våra vanliga sjukdomar.

### Receptorer och effektorer drar igång kaskad av reaktioner

Eftersom människan lever i en värld av bakterier, är det naturligt att det också har utvecklats system för att känna igen dessa. Kroppen är utrustad med receptorer för gemensamma möns-

### ■ SAMMANFATTAT

**Antimikrobiella peptider** är små, positivt laddade molekyler som bildas av blod- och epitelceller hos människa. De är välbevarade genom evolutionen och förekommer hos i stort sett alla organismer från primitiva svampar upp till människa.

**Dessa peptider** dödar bakterier, virus och svampar effektivt genom att lösa upp cellmembran. Avdödningen går snabb-

bare än vad mikroorganismerna kan föröka sig.

**Även det adaptiva** immunförsvaret kan aktiveras av antimikrobiella peptider, vilket sannolikt kan utnyttjas för att förbättra effekten av vaccination.

**Läkemedel** som påverkar den naturliga immuniteten har börjat komma ut på marknaden, och fler är att vänta under de närmaste åren.

**TABELL I.** Ett urval av antimikrobiella peptider som omnämns i texten. Notera att endast psoriasin är negativt laddad, medan övriga antimikrobiella peptider är positivt laddade. (Aa = antal aminosyror; pl = isoelektrisk punkt.)

Art	Aa	pl	Lokal	
<i>Alfodefensiner</i>				
HNP-1	Human	30	8,68	Vita blodkroppar
HNP-2	Human	29	8,67	Vita blodkroppar
HNP-3	Human	30	8,33	Vita blodkroppar
HNP-4	Human	34	8,43	Vita blodkroppar
HD-5	Human	31	8,95	Paneth-celler, tunntarm
HD-6	Human	30	8,29	Paneth-celler, tunntarm
<i>Betadefensiner</i>				
HBD-1	Human	36	8,87	Epitel, slemhinnor
HBD-2	Human	41	9,30	Epitel, slemhinnor
HBD-3	Human	45	10,08	Epitel, slemhinnor
HBD-4	Human	49	9,45	Epitel, slemhinnor
<i>Cathelicidiner</i>				
LL-37	Human	37	10,61	Epitel, testis, vita blodkroppar
CRAMP	Mus	34	10,22	Epitel, testis, vita blodkroppar
CAP-18	Kanin	37	11,54	Epitel, vita blodkroppar
rCRAMP	Råtta	43	10,51	Epitel, testis, vita blodkroppar
<i>Övriga</i>				
Psoriasin	Human	89	6,77	Hud

terstrukturer hos bakterier (patterns), t ex lipopolysackarider, peptidoglykaner och bakteriellt DNA. Bindning till och aktivering av dessa receptorer är helt nödvändigt för att ett adekvat immunsvaret ska kunna initieras.

En grupp av receptorer som förmedlar detta immunsvaret kallas toll-likare receptorer (TLR) och återfinns på cellytan hos epitelceller och blodceller, men även i endosomer hos fagocyterande celler. Denna grupp av receptorer upptäcktes först hos bananflugan och snart därefter kunde de mänskliga homologerna klonas.

Man har också inne i värdcellerna funnit andra receptorer för mikrober, så kallade nod-likare receptorer (NLR) [8].

Det har också visat sig att ligander (bindningsmolekyler) för både TLR och NLR inte bara utgörs av mikrobiella molekyler. Även kroppsegna substanser som urinsyra, hyaluronsyra, DNA och RNA kan binda till dessa receptorer.

Denna princip av exogena (mikrobiella molekyler) och endogena (kroppsegna substanser) ligander till TLR och NLR har beskrivits som »stranger«- respektive »danger«-signaler [9]. Således är TLR och NLR inblandade både i vårt försvar mot infektioner och i autoimmuna reaktioner [10].

Det har fram till alldeles nyligen saknats avgörande bevis för betydelsen av TLR vid sjukdom hos människa. Hösten 2007 kunde dock en fransk forskargrupp under ledning av Jean-Laurent Casanova visa att defekt signalering hos TLR-3 leder till ökad känslighet för herpes simplex typ 1-encefalit [11]. Samma grupp har även visat att defekt TLR-1-medierad signalering är relaterad till ökad förekomst av pneumokockpneumonier hos barn [12].

Aktivering av TLR och NLR leder till en kaskad av reaktioner i värdcellen, inkluderande frisättning av cytokiner, kemokiner och antimikrobiella peptider. Cytokiner och kemokiner verkar främst genom aktivering och rekrytering av andra immunceller, t ex en infektionshärd.

De antimikrobiella peptiderna kan beskrivas som den naturliga immunitetens »svärd«, dvs de molekyler som utövar den egentliga bakteriedödande effekten hos vita blodceller som

neutrofila granulocyter, makrofager och NK-celler, men även hos våra epitelceller, vilka ständigt är exponerade för den bakterierika yttre miljön.

### Antimikrobiella peptider dödar bakterier, virus och svampar

Antimikrobiella peptider är positivt laddade peptider och har därför en affinitet till bakteriemembran, som oftast är negativt laddade. Peptiderna dödar mikroorganismer genom att förstöra deras membran, och avdödningen sker mycket snabbt genom lysering. Denna mekanism – och att peptiderna verkar snabbare än vad mikroorganismer förökar sig – är förmodligen orsaken till att de varit så framgångsrika under evolutionen.

Däggdjur har två huvudklasser av antimikrobiella peptider, defensiner och cathelicidiner. Defensiner kan i sin tur delas in i två grupper, alfa och beta.

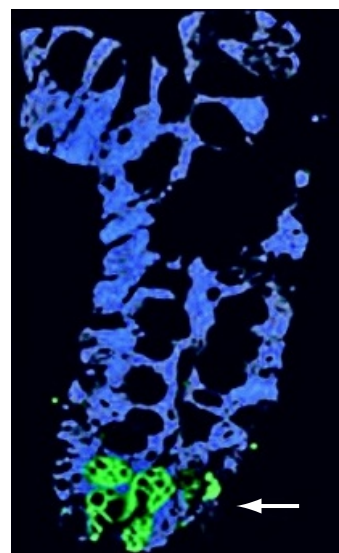
Människan har fyra alfadefensiner (human neutrofil peptid 1–4 [HNP-1–4]) i granula i vita blodkroppar. Där utgör de cirka 80 procent av innehållet och är således viktiga för neutrofilens bakteriedödande funktion. I tunntarmens Paneth-celler har vi alfadefensin 5 och 6 (human defensin 5 och 6 [HD-5 och HD-6]), vilka frisätts ut i tarmmukosan och bidrar till att hålla tunntarmen i det närmaste steril.

Betadefensiner produceras i våra epitelceller i huden, munnen, lungorna, tarmen och i urogenitalvävnaden [13]. I motsats till de många defensinerna finns det bara en medlem av cathelicidinfamiljen i människa. Denna antimikrobiella peptid har fått namnet LL-37, eftersom den består av 37 aminosyror och börjar med aminosyrorna Leu-Leu. LL-37 produceras både i epitelceller och i cirkulerande blodkroppar (neutrofiler, monocytter, gammadelta-T-celler, B-celler och NK-celler) [14] (Tabell I).

### Antimikrobiella peptider kan också aktivera immunförsvaret

Förutom att döda mikroorganismer kan dessa peptider påverka vårt förvärvade immunsystem på flera olika nivåer. Antimikrobiella peptider kan attrahera olika immunceller till en infektionshärd, en process som kallas kemotaxis. På detta sätt uppnås en dubbel effekt av peptiderna som verkar både direkt mot lumen i en slemhinna men dessutom rekryterar vita blodkroppar, vilka kan eliminera mikrober och på så sätt göra en andra våg av försvar [15]. Det nyligen lanserade begreppet »alarmin« har föreslagits som en beskrivning av molekyler med dessa egenskaper [16].

Dessutom är det visat att antimikrobiella peptider binder till



**Figur 1.** Lokalisation av HD-5 (grönt) i humana Paneth-celler med immunhistokemi. Från: Ghosh D, Porter E, Shen B, Lee SK, Wilk D, Drazba J, et al. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nat Immunol.* 2002;3:583-90 [20]. Publiceras med tillstånd från Macmillan Publishers Ltd: Nature Immunology.

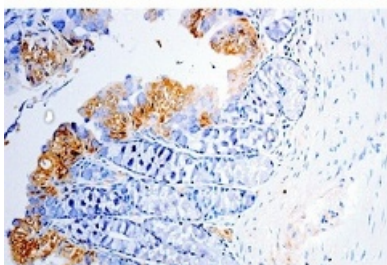
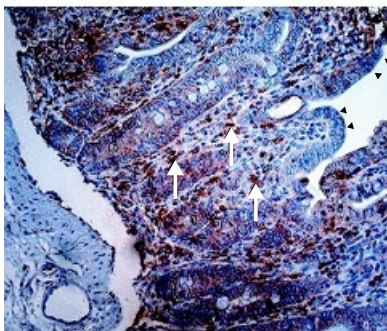
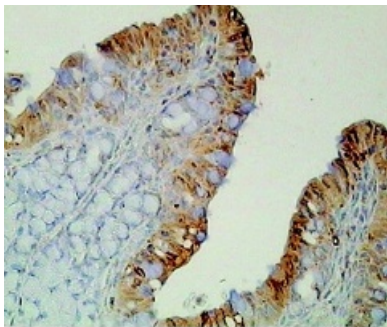
TLR och på så vis aktiverar det adaptiva immunförsvaret [17]. Således kan antimikrobiella peptider fungera som »internt« eller kroppseget adjuvans. Man försöker utnyttja detta fenomen genom att använda antimikrobiella peptider för att förstärka effekten av vaccination [18].

Peptiderna har även visat sig kunna ha helt oväntade funktioner. Nyligen publicerades en rapport där en betadefensin hos hund visade sig kunna binda till melanokortinreceptorer och på så vis styra hundars pigmentering [19]. Detta illustrerar att antimikrobiella peptider sannolikt inte bara är viktiga för kroppens försvar mot mikroorganismer utan också kan ha funktioner som inte direkt är kopplade till immunförsvaret.

**Antimikrobiella peptider kan kopplas till vanliga sjukdomar**

**HD-5 skyddar mot Salmonella.** I vår tunntarm produceras defensinerna HD-5 och HD-6 (Figur 1). Speciellt HD-5 är mycket aktiv mot tarmpatogenen *Salmonella typhimurium*. Denna bakterie orsakar en relativt lindrig, icke-dödlig infektion hos människa, medan möss däremot är mycket känsliga och dör av relativt låga mängder bakterier.

För att undersöka om det är HD-5 som skyddar människan mot *Salmonella typhimurium* framställdes en transgen mus som producerar den mänskliga peptiden HD-5 i musens Paneth-celler. När dessa »humaniserade« möss smittades med salmonellabakterier peroralt fann man att de överlevde till skillnad från kontrollmöss. De transgena mössen hade också signifikant mindre antal bakterier i avföringen än kontrollmössen. Vid intravenös administration blev båda grupperna av möss sjuka och inget skydd av HD-5 kunde ses.



**Figur 2.** Immunhistokemisk lokalisering av cathelicidin (CAP-18) i kanin. I den övre figuren (A) ses uttrycket av CAP-18 hos frisk kanin i kolonepitelceller. I figuren i mitten (B) försvinner signalen specifikt i epitelet (pilhuvuden), medan neutrofila granulocyter infiltrerar submukosan (pilar). I den nedre figuren (C) kan en uppreglering av den specifika epitelfärgningen för CAP-18 observeras efter butyratbehandling. Från: Raqib R, Sarker P, Bergman P, Ara G, Lindh M, Sack DA, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103:9178-83 [27]. Publiceras med tillstånd av författarna.

Studien visar på ett övertygande sätt att HD-5-peptiden i tunntarmen hos människa kan vara viktig i kroppens försvar mot infektion med *Salmonella typhimurium* [21].

**Kan brist på tarmpeptider leda till Crohns sjukdom?** En relativt ny forskningslinje har knutit brist på HD-5 till Crohns sjukdom. Hos vissa patienter med Crohns sjukdom har man funnit mutationer i den intracellulära receptorn NOD-2, som känner av närvaron av bakterier. Man har också visat att förekomst av mutationen leder till lägre nivåer av den antimikrobiella peptiden HD-5 [22]. Det är sedan länge känt att patienter med Crohns sjukdom har ökad mängd av bakterier i tarmen och att dessa bakterier befinner sig närmare själva tarmepitelet än hos friska. Man har dock aldrig kunnat beskriva mekanismen bakom detta [23].

En ny hypotes är att epitelet hos patienter med Crohns sjukdom inte kan kontrollera tarmfloran på grund av bristen på HD-5. Man tror att det lokala skyddet på så vis har minskat och bakterierna kommer närmare tarmepitelets yta, vilket orsakar en kontinuerlig immunaktivering och kronisk inflammation. Mycket återstår dock att utforska kring denna hypotes. Exempelvis saknas fortfarande kunskap om hur kroppen kan skilja mellan normalfloras bakterier och patogena mikroorganismer.

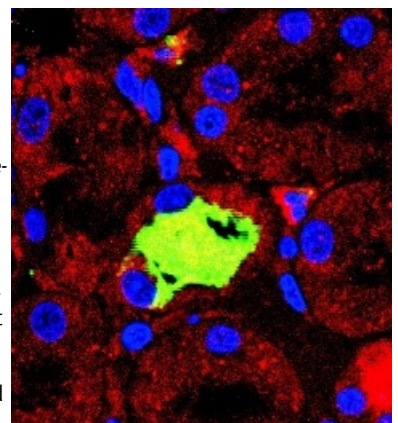
Dessutom har senare studier visat att förekomsten av NOD-2-mutationer vid Crohns sjukdom varierar kraftigt mellan olika geografiskt spridda populationer [24]. I flera europeiska studier har NOD-2-mutationer påvisats hos 50 procent av patienterna jämfört med 20 procent hos friska kontrollpersoner [25]. I en svensk tvillingstudie var kopplingen mellan mutationsförekomst och sjukdom betydligt lägre [26].

**Kan Shigella-dysenteri behandlas med fiberrik kost?** Dysenteri (rödsot) var förr en vanlig orsak till dödsfall, särskilt under krigstider med dålig hygien och trångboddhet. Bakterien *Shigella dysenteriae* ger denna allvarliga diarrésjukdom och är mycket virulent: 10–100 bakterier räcker för att orsaka sjukdom. Numera är denna infektion en stor orsak till barnadödlighet i den fattiga delen av världen.

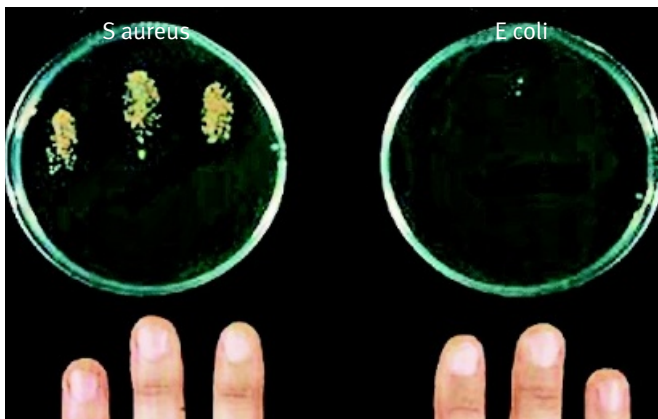
Hur kan då denna bakterie vara så aggressiv? Vi har visat att *Shigella* har förmåga att minska produktionen av cathelicidin-peptiden LL-37 i tjocktarmens epitelager, där bakterien invaderar vår kropp [28]. Vi kunde också visa att bakteriellt kromosomalt DNA eller plasmid-DNA kunde mediera denna nedreglering. Parallellt kunde vi visa att butyrat (smörsyra), som bildas i tjocktarmen genom jäsning av kostfiber, hade förmåga att öka produktionen av LL-37 i kolonepitelceller [29].

Detta ledde till hypotesen att smörsyra skulle kunna använ-

**Figur 3.** Immunhistokemisk lokalisering av cathelicidin (CRAMP) i musnjure efter infektion med *E. coli*. Peptiden (grön) frisätts från njurepitelet ut i tubulilumen där bakterierna återfinns. Från: Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. Nat Med. 2006;12:636-41 [30]. Publiceras med tillstånd av författarna.







**Figur 4.** Fingrarna hos en försöksperson inokulerades med *S aureus* och *E coli* under 30 minuter. Därefter trycktes fingrarna försiktigt på agarplattor och inkuberades över natten. Dagen efter kunde effekten av hudens naturliga försvar mot *E coli* tydligt ses, eftersom denna bakterie effektivt döddades, medan riklig växt av *S aureus* kunde observeras. Från: Glaser R, Harder J, Lange H, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol.* 2005;6:57-64 [31]. Publiceras med tillstånd från Macmillan Publishers Ltd: *Nature Immunology.*

das för att lindra infektion med *Shigella*. I en kaninmodell där man kan framkalla dysenteri mycket lik människans gav vi hälften av kaninerna koksalt och hälften smörsyra. Resultatet visar på ett övertygande sätt att den butyratbehandlade gruppen läker ut sjukdomen signifikant bättre än kontrollgruppen (Figur 2). Detta resultat uppnås sannolikt via ökad syntes och frisättning av cathelicidinpeptiden CAP-18 i kanin [27]. Studier hos människa pågår, där dysenteripatienter får smörsyra genom ett lavemang.

Vår förhoppning är att butyrat ska kunna utgöra en ny behandlingsprincip mot bakteriella gastroenteriter, vilka kan vara svårbehandlade med traditionella antibiotikapreparat beroende på den ökande antibiotikaresistensen hos *Shigella* och andra tarmpatogener. I gamla tider i Bangladesh gav mödrarna sina diarrésjuka barn gröna bananer som lindrade diarrén. Kanske räcker det med gröna bananer eller annan fiberrik kost – som leder till högre halter av smörsyra i tarmen – för att läka ut eller förhindra en *Shigella*-infektion?

**Cathelicidin skyddar urinvägarna mot bakterier.** Normalt är urinen steril, vilket kan förefalla underligt när urinröret mynnar så nära tarmen, som är en av kroppens mest bakterietäta miljöer. Anatomiska förhållanden är naturligtvis viktiga, t ex ventilfunktionen av urinrörets inpassage i blåsan, vilket förhindrar uppåtstigande bakterier. Dessutom sköljer ett regelbundet urinflöde bort de bakterier som envisas med att sitta fast.

Men förutom rent fysiska mekanismer har ny forskning visat att urinvägarnas slemhinna är utrustad med ett kemiskt försvar i form av antimikrobiella peptider. I humanstudier och med hjälp av en musmodell av urinvägsinfektion har vi kunnat visa att cathelicidinpeptiden bidrar till urinvägarnas försvar mot infektion med *E coli* (Figur 3) [30].

**Hudens starka skydd mot *E coli*.** Hur kan frisk hud vara så motståndskraftig mot den vanliga tarmbakterien *E coli* när *Staphylococcus aureus* så gärna frodas på samma ställe? Denna

till synes enkla fråga fick nyligen sitt svar när man kunde visa att det antimikrobiella proteinet psoriasin var den viktigaste komponenten i hudens försvar mot just *E coli*. Psoriasin dödar bakterier genom att binda zink. Detta kan jämföras med laktoferrin, ett annat och mer känt antimikrobiellt protein som hindrar bakterietillväxt genom att binda järn. Figur 4 illustrerar på ett tydligt sätt att vår kropp är utrustad med ett försvarssystem i form av antimikrobiella peptider mot specifika bakterier [31].

**Vitamin D och tuberkulos – kopplingar till LL-37.** I en uppmärksam studie som nyligen publicerades i tidskriften *Science* upptäcktes att makrofagers förmåga att döda tuberkulosbakterier till stor del medieras av LL-37 [32]. Uppregleringen av LL-37 i makrofager visade sig vara beroende av vitamin D. Detta vitamin bildas i huden med hjälp av UV-bestrålning och går därefter – via hydroxylering i lever och njure – ut i cirkulationen i form av 1,25-vitamin D3 och verkar på sina målceller runt om i kroppen.

Författarna till den aktuella studien kunde också visa att färgade individer hade lägre vitamin D-nivåer än kaukasier och uppvisade sämre avdödning av tuberkulosbakterier i sina makrofager än kaukasier. När makrofagerna från de färgade försökspersonerna substituerades med extra vitamin D kunde avdödningen förbättras.

Sedan länge har man vetat att färgade är mer mottagliga för tuberkulos och får en svårare sjukdom än kaukasier. Således förefaller solljus – som ökar koncentrationerna av vitamin D – leda till ett bättre infektionsförsvar mot tuberkulos. Detta skulle, enligt författarna, kunna förklara mekanismen bakom den gamla behandlingen av lupus vulgaris (hudtuberkulos) med frisk luft och solljus.

Denna uppmärksammade studie illustrerar också en skillnad mellan människor och möss. Homologen för LL-37 i mus, CRAMP, är nämligen helt okänslig för vitamin D-stimulering. I ett evolutionsperspektiv behöver förklaringen inte vara så långsökt. Möss är mest aktiva nattetid, och att då vara beroende av solljus för sitt infektionsförsvar är inte den bästa överlevnadsstrategin. Det är också visat att den bakteriella avdödningen i neutrofiler och makrofager är mer beroende av kväveoxid hos mus än hos människa.

Den refererade studien väcker en rad intressanta frågor. Ska vitamin D användas som tillägg till infektionsbehandling? Ska vår hudfärg i form av mängd pigment få avgöra hur mycket vitamin D som ska ordineras [32]?

**Atopiskt eksem och psoriasis.** Det har länge varit en gåta varför de sår som uppstår hos patienter med psoriasis så sällan blir infekterade. Detta kan jämföras med sår hos atopiker som ofta blir koloniserade och senare infekterade med en rad olika hudbakterier.

Man har kunnat visa att huden hos psoriasispatienter har en kraftigt ökad produktion av LL-37 [33] och betadefensin 2 samtidigt som atopikers hud har väsentligt lägre nivåer av dessa båda antimikrobiella peptider [34]. Detta skulle kunna vara en del av förklaringen till varför atopiker så ofta drabbas av infektioner i sina sår.

Vad gäller psoriasis har man vetat att plasmacytoida dendritiska celler (pDC) spelar en stor roll för sjukdomsutvecklingen genom att producera alfainterferon (IFN- $\alpha$ ). Dessa pDC finns i huden och är specialiserade på att känna igen DNA från bakterier genom sitt endosomala uttryck av TLR-9. Normalt reagerar pDC inte på kroppseget DNA. Hos psoriasispatienter frisätter pDC på något sätt  $\alpha$ -IFN utan att mikroorganismer är närvarande. Interferonfrisättningen gör att

## »Den naturliga immuniteten är föremål för en intensiv forskning vad avser möjliga tillämpningar för att bota infektioner, förhindra autoimmuna sjukdomar och förbättra adjuvansprinciper ...«

T-celler rekryteras och den kroniska inflammationen i psoriasis huden underhålls.

Exakt hur pDC aktiveras i psoriasis hud och vilken signal som startar interferonproduktionen har varit okänt. I en nyligen publicerad studie i tidskriften *Nature* letade man specifikt efter den substans i psoriasisplack som aktiverade pDC. Man fann att cathelicidinpeptiden LL-37 i komplex med kroppseget DNA stimulerade pDC att frisätta  $\alpha$ -IFN via en TLR-9-beroende mekanism [35].

Således har man visat att LL-37 är den molekyl som gör att kroppen startar en autoimmun reaktion mot kroppseget DNA vid psoriasis. Situationen blir mer komplex när man betänker att vitamin D utgör en viktig behandlingsform för psoriasis. Detta borde – som vi diskuterat ovan – enligt logiken leda till ökade LL-37-nivåer och således ökad inflammation.

Svaret på denna uppenbara paradox är än så länge höljt i dunkel. Författarna till den aktuella artikeln tror dock att det faktum att LL-37 så effektivt bryter toleransen mot kroppseget DNA kan utnyttjas i vaccinsammanhang. LL-37 skulle kunna användas som adjuvans i samband med exempelvis DNA-vaccination [35, 36].

**Hur skyddas hjärnan mot infektioner?** Bakterier förekommer ofta i blodbanan vid en rad infektionstillstånd. Trots detta drabbas hjärnan mycket sällan av invasiva bakteriella infektioner. Man har tidigare ansett att detta beror på det fysiska hinder som blod-hjärnbarriären utgör. Nu vet man att blod-hjärnbarriärens celler dessutom aktivt känner igen bakterier och kan utsöndra en rad cytokiner och kemokiner [38].

Vi har dessutom kunnat visa att cathelicidinpeptiden CRAMP förekommer i blod-hjärnbarriären hos möss som infekterats med *Neisseria meningitidis* (meningokocker), men inte hos friska möss (Figur 5). Dessutom var både CRAMP-peptiden och den humana homologen LL-37 mycket effektiva mot flera vanliga meningokockisolat in vitro. Den bakteriedödande effekten förbättrades dessutom i närvaro av karbonatjoner, vilka förekommer lokalt i höga koncentrationer vid exempelvis sepsis och meningit [37-40].

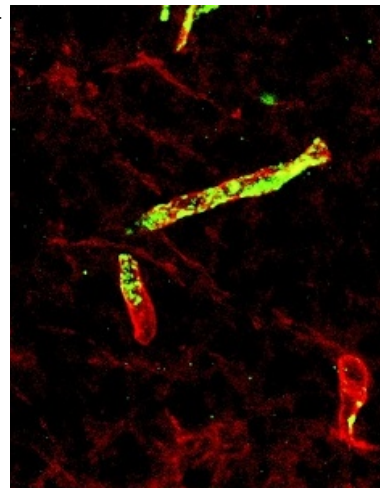
Det är alltså sannolikt att antimikrobiella peptider även förekommer i människans blod-hjärnbarriär, även om detta återstår att helt fastställa.

### Framtida behandlingsmöjligheter

Den naturliga immuniteten är föremål för en intensiv forskning vad avser möjliga tillämpningar för att bota infektioner, förhindra autoimmuna sjukdomar och förbättra adjuvansprinciper [41]. Ett aktuellt exempel är det i Sverige godkända läkemedlet imikvimod (Aldara), vilket fungerar som en ligand till TLR-7 och TLR-8.

Imikvimod, som appliceras som en kräm, verkar främst genom frisättning av IFN- $\alpha$  från immunceller i huden och är godkänt på indikationerna kondylom, aktinisk keratos samt basaliom. Imikvimod är det första exemplet på en TLR-ligand tillgänglig för kliniskt bruk, <http://www.fass.se>. Även antimikrobiella peptider har föreslagits som möjliga kandidater för infektionsbehandling. Man kan tänkas sig att leverera renfram-

**Figur 5.** Påvisande av den antimikrobiella peptiden CRAMP i mushjärna efter infektion med *Neisseria meningitidis*. Immunhistokemisk dubbelfärgning där peptiden (grönt) återfinns i endotelceller (rött) 6–24 timmar efter infektion. Från: Bergman P, Johansson L, Wan H, Jones A, Gallo RL, Gudmundsson GH, et al. Induction of the antimicrobial peptide CRAMP in the blood-brain barrier and meninges after meningococcal infection. *Infect Immun*. 2006;74:6982-91 [37]. Publiceras med tillstånd av författarna.



ställd peptid antingen systemiskt eller lokalt till en infektionshärd.

Tyvärr är peptider dyra att framställa och svåra att administrera. Dessutom kan själva behandlingen innebära flera allvarliga nackdelar: dels finns resistensutveckling mot antimikrobiella peptider beskriven hos bakterier [42], dels finns risken att peptiderna inte bara dödar bakterier utan också rekryterar immunceller, vilket hypotetiskt skulle kunna förvärra inflammationen eller förstärka en autoimmun process.

Mer lovande förefaller det vara att stimulera kroppens egen produktion av antimikrobiella peptider med exogena substanser som butyrat eller vitamin D. Detta skulle kunna användas ensamt eller i kombination med antibiotika, vilket har visat sig fungera relativt väl i experimentella modeller (diskuterat ovan). En ökad kunskap om hur antimikrobiella peptider regleras i specifika vävnader ter sig i detta fall helt nödvändig för att rikta terapin till det angripna organet.

Förståelsen för hur vi kan hålla oss friska i en värld full av mikroorganismer har ökat dramatiskt under de senaste åren. Genom studier av individer som insjuknat i specifika infektionssjukdomar har man kunnat härleda defekter i naturlig immunitet [43]. Det pågår för närvarande intensiv forskning om hur denna nyvunna kunskap ska kunna omsättas till effektiv terapi mot infektioner och behandling mot autoimmuna sjukdomar samt hur vacciner ska bli effektivare genom bättre adjuvans.

Inom några år kommer vi sannolikt att se flera nya läkemedel på marknaden som stärker kroppens naturliga immunitet och på så vis utökar vår arsenal inom infektions- och inflammationsbehandlingen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Odeberg H, Olsson I. Antibacterial activity of cationic proteins from human granulocytes. *J Clin Invest*. 1975;56:1118-24.
- Steiner H, Hultmark D, Engstrom A, Bennich H, Boman HG. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature*. 1981;292:246-8.
- Zaslouff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415:389-95.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783-801.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:710-20.
- Agerberth B, Gudmundsson GH. Host antimicrobial defence peptides in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;306:67-90.
- Oppenheim JJ, Tewary P, de la Rosa G, Yang D. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol*. 2007;601:185-94.
- Candille SI, Kaelin CB, Cattanch

- BM, Yu B, Thompson DA, Nix MA, et al. A beta-defensin mutation causes black coat color in domestic dogs. *Science*. 2007;318(5855):1418-23.
21. Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, Paterson Y, Bevins CL. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature*. 2003;422:522-6.
  22. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell alphadefensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:18129-34.
  27. Raqib R, Sarker P, Bergman P, Ara G, Lindh M, Sack DA, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:9178-83.
  28. Islam D, Bandholtz L, Nilsson J, Wigzell H, Christensson B, Agerberth B, et al. Downregulation of bactericidal peptides in enteric infections: a novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator. *Nat Med*. 2001;7:180-5.
  30. Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med*. 2006;12:636-41.
  31. Glaser R, Harder J, Lange H, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*. 2005;6:57-64.
  32. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770-3.
  34. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;47:1151-60.
  35. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-9.
  42. Peschel A, Sahl HG. The co-evolution of host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:529-36.
  43. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317:617-9.

**Alla Läkartidningens teman finns att beställa som särtryck**

Gör din beställning på [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se)



Utmanande saklig

**Läkartidningen**