

Forskningsstöd

PIOs forskningsstöd 2015 delades ut till två forskare, Sofia Appelberg och Susanne Lindgren.

Sofia Appelberg är postdoc vid Karolinska Universitetssjukhuset och får stödet för sina studier kring IgA-brist med målsättningen att få patienter med IgA-brist att själva kunna producera IgA i mag-tarm-kanalen.

Sofias projektbeskrivning. Inducering av gastrointestinal produktion av immunoglobulin A (IgA) hos patienter med IgA-brist. Immunoglobulin A- (IgA) brist är den vanligaste formen av primär immunbrist i Sverige och drabbar ca 1 av 600 i befolkningen. IgA-brist är i de flesta fall medfödd och medför att patienten har brist på IgA-antikroppar både i blod och sekret. Detta leder till ökad frekvens av infektioner i slemhinnor (bihåleinfektion, lunginflammation samt mag- och tarminfektioner), dvs

de platser i kroppen där IgA i normala fall skyddar från infektioner. IgA-brist är även associerad med flera autoimmuna sjukdomar.

Vi har tidigare visat att B-celler i blodet från personer med IgA-brist kan fås att producera IgA utanför kroppen om de stimuleras med de kroppsegna signalsubstanserna interleukin 21 och CD40 ligand. IgA-produktion hos B-celler i blod från IgA-bristpatienter kan med denna stimulering producera upp till 20 % av normal IgA-produktion. Detta tyder på att interleukin 21 och CD40 ligand stimulering utgör en potentiell terapeutisk behandling för IgA-brist. Då IgA-bristpatienters huvudsakliga problem är infektioner i slemhinnor och mag/tarm-problem vill vi i den nuvarande studien inducera IgA-produktion i B-celler från slemhinnan i tarmen. Detta kommer göras med hjälp av att ta ett vävnadsprov från tunntarmen hos IgA-bristpatienter

som stimuleras med interleukin 21 och CD40 ligand. Förhoppningsvis kommer denna behandling inducera IgA-produktion i B-celler från tarmen på ett liknande sätt som vi redan sett i B-celler från blod.

Resultaten från denna studie kan ligga till grund för en framtida behandling där man genom att dricka dessa signalsubstanser eller yoghurtbakterier (laktobaciller), som modifierats för att kunna producera dessa signalsubstanser, börjar producera IgA lokalt i tarmen.

Forskningen bedrivs vid Karolinska Institutet i Huddinge, Stockholm. Ansvarig för studien är professor Lennart Hammarström och ansvarig post doc är jag (Sofia Appelberg, PhD). Andra involverade är Yin Lin (PhD-student) och Harold Marcotte, (PhD-forskare). Vi beräknar att ha de första resultaten i slutet av 2016 men sedan kommer ju forskningen fortskrida med fler faser.



Sofia Appelberg

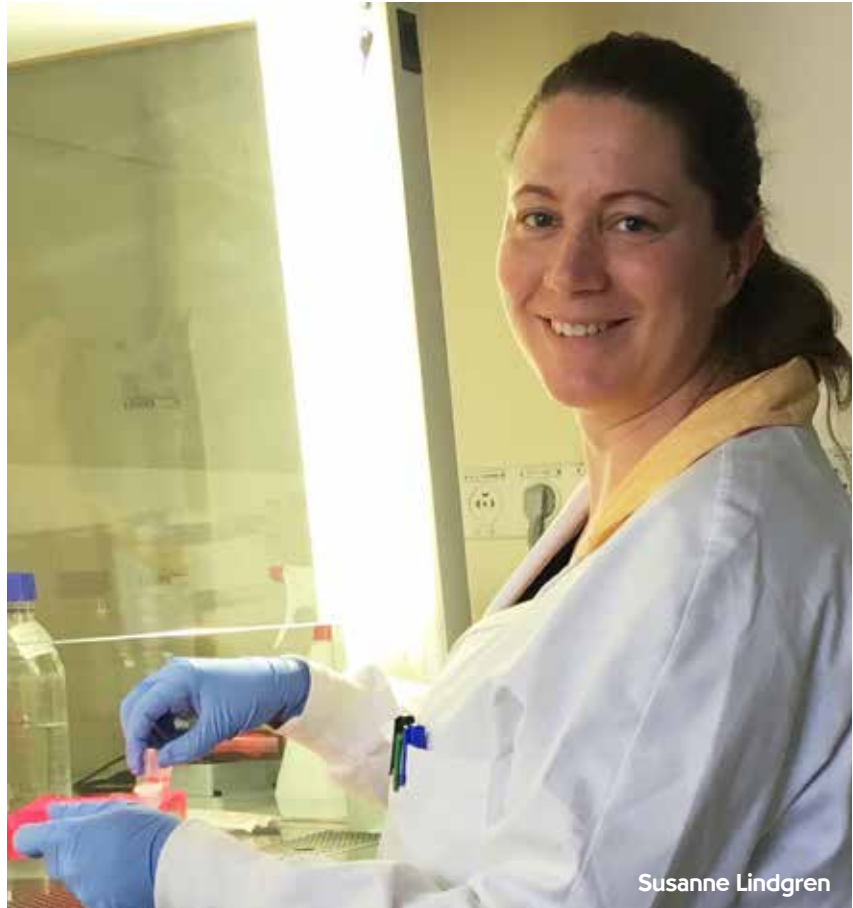
Susanne Lindgren är postdoc i Göteborg. Hennes forskning undersöker hur genuttrycket regleras på single-cell-nivå och hur det påverkar thymus, och därmed immunsystemets funktion vid Downs syndrom.

Hon arbetar i en större grupp bestående av både kliniker och heltidsforskare där de i olika projekt försöker förstå bakgrunden till autoimmuna sjukdomar och vissa tillstånd av immunbrist. De arbetar både med patienter och experimentellt med djurmetoder.

Thymus (eller brässen) är ett organ som sitter i bröstkorgen, alldeles ovanför hjärtat. Det fungerar som "skola" för T-celler, en av de olika vita blodkroppar som cirkulerar i vårt blod och deltar i vårt försvar mot t.ex. bakterier och virus. T-celler är centrala för samordningen av vårt immunförsvar, vilket blir tydligt t.ex.

vid infektion med HIV, som angriper just T-celler och därmed kraftigt försvagar immunförsvaret. Vid vissa medfödda sjukdomar har man brist på eller nedsatt funktion av T-celler.

Thymusfunktionen har störst betydelse tidigt i livet då en stor mängd T-celler utbildas. Efter barndomen krymper thymus i storlek och aktivitet, men kan normalt återaktiveras om så behövs. Vid korrigerande hjärtkirurgi av medfödda hjärtfel är det vanligt att thymus måste tas bort helt eller delvis för att kirurgen skall komma åt hjärtat. Stora framsteg i hjärtkirurgin gör att man nu kan åtgärda många fler medfödda hjärtfel mycket tidigt i livet, vilket medför att den förhållandevis stora och aktiva thymusen tas bort från mycket små barn. Man vet ännu inte hur detta påverkar immunsystemets funktion på längre sikt och ett av våra projekt syftar till att ta reda på detta genom att undersöka immunsystemet och kartlägga sjukdomar hos personer som nu har vuxit upp efter att ha genomgått hjärtkirurgi tidigt i livet. Ett första delarbete är inom kort färdigt att publiceras.



Susanne Lindgren

En orsak till medfödda hjärtfel är Downs syndrom, eller trisomi 21, som är den vanligaste kromosomala avvikelserna och finns hos ett av ca 750 barn som föds i Sverige. Det finns då tre kopior av kromosom 21 i stället för som normalt två. Detta får olika konsekvenser i kroppen, inklusive intellektuell funktionsnedsättning, ökad frekvens av bland annat hjärtmissbildningar, ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar och ett medfött sämre immunförsvaret. Även om överlevnaden kraftigt har förbättrats, lever personer med Downs syndrom i genomsnitt kortare liv än andra och den vanligaste dödsorsaken är lunginflammation.

Vid Downs syndrom är thymusens storlek ofta mindre och antalet T-celler som passerar ”thymusskolan” och kommer ut i blodet är lägre. På kromosom 21 finns AIRE, en gen som är särskilt intressant för T-cellernas utveckling. Tack vare AIRE och liknande gener kan låga nivåer av tusentals kroppsegna proteiner bildas och visas upp för T-cellerna under deras utbildning i thymus, så att immunsystemet lär sig att känna igen dem som kroppens egna, ofarliga ämnen. Om AIRE saknas kommer immunförsvaret att angripa olika

vävnader i kroppen eftersom de uppfattas som främmande. Detta drabbar många organ som bildar hormoner i kroppen. Vid Downs syndrom finns istället tre upplagor av AIRE-genen och vi har funnit att AIRE uttrycks i högre nivå och att det åtföljs av ett bredare uttryck av kroppsegna proteiner i thymus. Trots detta drabbas personer med Downs syndrom i högre grad av sjukdomar där immunförsvaret attackerar kroppens egna organ (autoimmuna sjukdomar). Vi vill nu vidare undersöka hur genuttrycket regleras i varje enskild cell, och hur det påverkar thymusens, och därmed immunsystemets åldrande och funktion vid Downs syndrom. Detta projekt är nyligen påbörjat och förväntas pågå under 2-3 år.

Under T-cellernas utbildning sker en intensiv kommunikation mellan olika celler i thymus för att budskapet ska nå alla blivande T-celler. Ett sätt för cellerna att kommunicera är via små membranblåsor, exosomer, som kan föra med sig många olika ämnen från en cell till en annan. Vi studerar betydelsen av denna kommunikation i thymus. Bättre kunskap kring detta kan leda till nya behandlingsmetoder, då exosomer till exempel skulle kunna användas för att tillföra ämnen

som saknats under T-cellernas utveckling vid autoimmuna sjukdomar. Exosomerna har karakteriserats i två arbeten som är publicerade, och deras funktion i provrör belyses i arbete som kommer att kunna publiceras inom kort. Fortsatta studier för att undersöka deras effekt på en hel individs immunsystem är påbörjade och kommer att pågå under de närmsta 2-3 åren.

Gruppen består av Olov Ekwall (gruppchef, professor och överläkare i pediatrik immunologi), Esbjörn Telemo (professor immunologi), Martin Berglund (PhD), Vanja Lundberg (doktorand, leg. läk) Christina Lundqvist (doktorand, leg. apotekare), Judith Gudmundsdottir (doktorand, barnreumatolog), Jenny Lingman-Framme (doktorand, barnimmunolog), Karolina Thörn (forskningsingenjör, leg sjuksköterska) och Susanne Lindgren (PhD, ST-läkare pediatrik). Forskningen utförs vid Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, Institutionen för medicin och Avdelningen för pediatrik, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet.