

Medfødt immunitet, autoimmunitet og autoinflammation

Klaus Bendtzen

For 100 år siden introducerede den tyske immunolog og nobelpristager *Paul Ehrlich* begrebet *horror auto-toxicus* for tilstande, hvor immunsystemet reagerer specifikt mod egne vævskomponenter, *self*. *Ehrlich* mente, at en sådan tilstand var uforenelig med livets beståen, men senere forskning modbeviste dette med påvisningen af autoantistoffer hos levende om end ofte sygdomsramte personer [1]. Formuleringen af klonselektionsteorien for godt 50 år siden af amerikaneren *David B. Talmage* og to andre nobelpristagere, australieren *Frank Macfarlane Burnet* og danskeren *Niels K. Jerne*, bidrog til forståelsen af antistofdannelse og *self/nonself*-diskrimination som biologisk fænomen [2].

Den daværende viden om *self/nonself*-diskrimination hidrørte overvejende fra analyser af det erhvervede eller adaptive immunsystems funktioner, men immunsystemet består også af det medfødte/in-nate eller naturlige immunsystem, og de senere års erkendelse af dets betydning også for *self/nonself*-diskrimination kan revolutionere forståelsen af mange sygdomme [3]. I **Tabel 1** gives en skematisk oversigt over disse to dele af menneskets immunsystem.

AUTOIMMUNITET

I dag forbinder de fleste begrebet autoimmunitet med defekt(er) i det erhvervede immunsystem, hvorved T- og/eller B-lymfocytter reagerer med autoantigener, hvilket resulterer i autoimmunsygdom. Mange mener nu, at denne opfattelse er forenklet. For eksempel er nogle autoimmunsygdomme ikke associeret til særlige vævstyper eller til T- eller B-celle-autoaktivitet, hvilket er forventeligt, hvis adaptiv immunitet er af patogenetisk betydning. Nogle patienter mangler f.eks. autoantistoffer, som regnes for at være af patogenetisk betydning hos andre med klinisk set samme sygdom. Eksempelvis er det ikke alle med diagnosen reumatoid arthritis, som har autoantistof mod immunglobulin G (reumafaktor) eller mod filaggrin og keratin (anti-cyklisk citrullinerede peptid-antistoffer), og anti-glykan autoantistof ses kun hos nogle patienter med Crohns sygdom. Vigtigst er det dog, at ideen om autotolerans, dvs. at immunsystemet normalt ikke kan aktiveres af *self*, også er

kommet i søgelyset, blandt andet ved at såkaldte naturlige autoantistoffer kan påvises mod dusinvis *self*-antigener hos næsten alle individer tilsyneladende uden patofysiologiske konsekvenser [4].

Den amerikanske immunolog *Charles A. Janeway* påpegede i 1989 betydningen af det medfødte immunsystem, også når det drejer sig om det erhvervede immunsystems T- og B-celle-funktioner [5]. Kort fortalt mente han, at immunsystemets reaktivitet beror på to signaler: Det ene signal stammer fra det medfødte systems *pattern-recognition receptors* (PRR), som udvikledes for et par mia. år siden til at skelne mellem »infektøst *nonself*« og »noninfektøst *self*« [6]. Det andet signal opstod først for 500 mio. år siden med det erhvervede/adaptive immunsystems evne til at rearrangere gensegmenter i lymfocytter, hvorved klonalt fordelte T- og B-celle-receptorer opstod; de sidste også kaldet antistoffer (Tabel 1). Dette »nye« system fungerer som en forfinet overbygning på det oprindelige immunsystem og med en funktio-

STATUSARTIKEL

Institut for
Inflammationsforskning,
Finsencentret,
Rigshospitalet



TABEL 1

Det medfødte og det erhvervede immunsystem.

Immunsystem	Medfødt, naturligt	Erhvervet, adaptivt
Fylogenetisk alder	Flere mia. år	Ca. 500 mio. år
Molekylær baggrund	<i>Pattern recognition receptors</i> ; fikseret i genomet	T- og B-lymfocyt-receptorer; kodet i gensegmenter
Specificitet		
<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>	Ja	(Nej)
<i>Danger-associated molecular patterns</i>	Ja	(Nej)
Antigener (epitoper)	Nej	Ja
<i>Self</i>	Ja (<i>danger</i> -signaler)	Ja (autoantigener)
Cellulær distribution	Primært fagocytter, men også andre celler ikkeklonal; alle celler i en klasse er identiske	T- og B-lymfocytter klonal; celler i en klasse er distinkte kloner
Respons		
Primært	Omgående	Langsomt
Sekundært	Omgående	Hurtigt
Hukommelse	Nej	Ja

nalitet, som i vid udstrækning beror på og styres af det »gamle« system. Ifølge *Janeway* er det f.eks. det »gamle« immunsystem, som signalerer til lymfocytter, om et givet antigen er associeret til en mikroorganisme eller ej.

DANGER-SIGNALER OG AUTOIMMUNITET

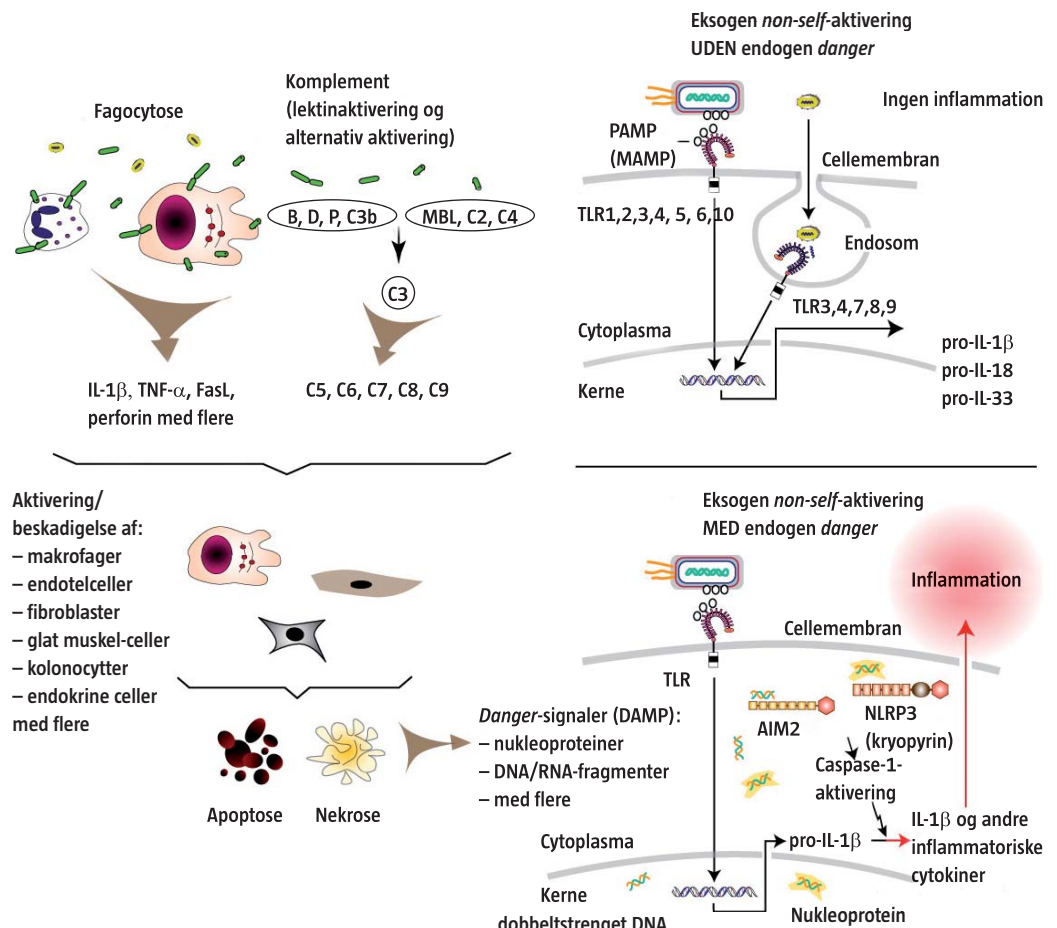
I 1994 fremkom amerikaneren *Polly C.E. Matzinger* med en udbygning af disse ideer [7]. Den flamboyante immunolog (hun er »uddannet« som *Playboy bunny*, barservitrice, snedker og jazzmusiker og har publiceret med sin hund som medforfatter) postulerede, at den drivende kraft i immunsystemet ikke er

fremmede antigener, men *danger*-signaler. Ideen er, at virus, bakterier og andre patogener forårsager vævsskade, og at de beskadigede eller stressede celler og væv udsender alarmsignaler, som aktiverer det medfødte immunsystems fagocytter og dendritceller. Disse kan derpå som antigenpræsenterende celler føre aktiveringen videre til det erhvervede immunsystems T- og B-celler.

Ifølge *Matzinger* er et centralt punkt, at i det mindste visse *danger*-signaler er beslægtede med de mikrobielle strukturer, som genkendes af det medfødte systems PRR [8]. Hvor visse PRR genkender de såkaldte *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) på mi-

FIGUR 1

Det medfødte immunsystem og inflammation. De vigtigste komponenter i det medfødte immunsystem er fagocytter, *pattern-recognition receptors*, f.eks. TLR og NLR, cytokiner og komplement. Ved mikrobielle infektioner, her bakterier og virus, aktiveres TLR på/i fagocytter af PAMP, som er små velkonserverede molekulære motiver associeret til patogene mikrober; lignende motiver findes på ikkepatogene mikrober og kaldes da MAMP. TLR signalerer herefter til kernen, hvilket resulterer i produktion af inaktive forstadier til inflammatoriske cytokiner, f.eks. IL-1 β , IL-18 og IL-33 (øverste panel til højre). Aktivering af fagocytter fører til produktion/frigivelse af en række cytokiner, som sammen med komplementaktivering via den alternative signalvej og den lektinmedierende signalvej kan aktivere og/eller beskadige andre celler i mikromiljøet (øverste og nederste panel til venstre). Både celledød/nekrose og i mindre grad programmeret celledød (apoptose) kan frigive *danger*-signaler, f.eks. nukleoproteiner og DNA-fragmenter, som aktiverer de cytoplasmatiske sensorer NLRP3/kryopyrin og AIM2 med aktivering af caspase-1 og omdannelse af prostadier af cytokiner til aktive og stærkt inflammationsfremmende cytokiner (nederste panel til højre). Samtlige skitserede processer sker i princippet uafhængigt af det erhvervede immunsystem, men de kan bidrage til (senere) involvering af T- og B-celler og påfølgende (auto)antistofproduktion, f.eks. rettet mod autoantigener i nukleoproteiner, DNA og RNA og mod andre strukturer, som frigives fra lokalt beskadigede celler i de inflammærede kar og væv.



AIM = interferon-inducible protein, absent in melanoma 2; DAMP: danger-associated molecular patterns; FasL = Fas-ligand; IL = interleukin; MAMP = microbe-associated molecular patterns; MBL = mannanbindende lektin; NLR = NOD-like receptors; NLRP3 = NOD-like receptor protein 3; PAMP = pathogen-associated molecular patterns; TLR = toll-like-receptorer; TNF = tumornekrosefaktor.

krøber, genkender (andre?) PRR molekulære strukturer i og fra stressede eller beskadigede/døende værts-celler kaldet *danger-associated molecular patterns* (DAMP) (Tabel 1 og **Figur 1**) [9]. Derved fungerer immunsystemet som et net af celler og signalmolekyler, herunder celler, som ikke normalt regnes for at tilhøre immunsystemet. Immunitet hos mennesket er med andre ord en langt mere kompleks funktion end hidtil antaget, hvor begrebet opfattedes som et samspil mellem et limiteret sæt af specifikt reagerende T- og B-celler og antigenpræsenterende celler.

AUTOIMMUNSYGDOMME

Immunsygdomme generelt er karakteriseret ved patogenetisk involvering af en/flere af immunsystemets komponenter. En undergruppe af disse er autoimmun-sygdommene, hvor hypotesen hidtil har været, at dysregulering af det erhvervede immunsystem giver anledning til specifik lymfocytreaktivitet mod *self* med vævsbeskadigelse til følge [10].

Problemet med ovenstående koncept er, at den blotte tilstedeværelse af autoreaktive T- og/eller B-celler og autoantistoffer ikke er tilstrækkeligt bevis for disses patogenetiske betydning ved en given sygdom, ej heller selv om dele af sygdommenes patologi kan eftergøres af autoreaktive T-celler eller autoantistoffer i dyremodeller [11]. Autoantistoffer kan også være et epifenomen inddraget i ledsagesymptomer uden nødvendigvis at have ætiologisk betydning. Sådanne antistoffer kan tænkes at opstå, når beskadigede eller stressede celler eksponerer immunsystemet for *self*-komponenter, som ikke er tilgængelige på eller i normale intakte celler, f.eks. nukleoproteiner og RNA- og DNA-fragmenter. Sådanne nukleinsyreholdige komponenter fra *self* kan ifølge *Matzinger* som DAMP aktivere PRR og sekundært T- og B-celler til autoantistofproduktion, akkurat som *nonself* virale og bakterielle nukleoproteiner samt RNA- og DNA-fragmenter kan udløse antistofproduktion. Uanset om sådanne autoantistoffer giver symptomer eller ej, er det ikke den immunologiske autoreaktivitet, som initierer de patogene processer, og det er på den baggrund tvivlsomt, om begrebet autoimmun-sygdom er en dækkende betegnelse for lidelser, som primært opstår på basis af cellebeskadigelse og DAMP-induceret T- og B-cellereaktivitet. Distinktionen er klinisk betydningsfuld, fordi forebyggelse og helbredelse af komplekse sygdomme kræver indsigt i ætologi og tidlig patofysiologi. Intervention mod efterfølgende sygdomsprocesser vil ofte vise sig at være ineffektiv eller alene symptomdæmpende.

AUTOINFLAMMATORISKE SYGDOMME

Som følge af ovennævnte konceptuelle vanskelighe-



FAKTABOKS

Det erhvervede immunsystems T- og B-lymfocytter er udviklet for ca. 500 mio. år siden og er en overbygning på det flere mia. år gamle medfødte immunsystems fagocytter.

Det »nye« erhvervede immunsystem igangsættes og styres i vid udstrækning af det »gamle« immunsystem.

Pattern-recognition receptors (PRR) styrer det medfødte immunsystems genkendelse/aktivering af mikrobielle strukturer *pathogen-associated molecular patterns*.

PRR kan koaktiveres af *danger*-signaler, som hidrører fra stressede/bskadigede celler, herunder celler, som ikke regnes for at tilhøre immunsystemet.

PRR dysfunktion kan være udløsende faktor ved mange immun- og betændelsessygdomme, inklusive autoimmun-sygdomme.

De autoimmune komponenter ved visse autoimmun-sygdomme kan være sekundære og ikke nødvendigvis af større patogenetisk betydning.

Øget forståelse af det medfødte immunsystems rolle er vigtigt for udviklingen af strategier til forebyggelse og behandling også af »klassiske« autoimmun-sygdomme.

der og erkendelse af at visse tidligere benævnte autoimmun-sygdomme er karakteriseret ved inflammation uden primær involvering af specifikt reaktive T- og B-celler/autoantistoffer, er der i de seneste år fremkommet et nyt koncept: autoinflammatoriske sygdomme [12, 13]. Disse lidelser opstår på basis af dysregulering i det fylogenetisk set gamle medfødte immunsystem. De vigtigste patogenetiske komponenter er her PRR, cytokiner, cytokinreceptorer og komplement-faktorer (Figur 1).

Oprindeligt blev benævnelsen »autoinflammatorisk sygdom« forbeholdt en gruppe sjældne og ofte arvelige lidelser, der er præget af tilsyneladende uprovokeret inflammation og uden påviselig T- og B-celle autoreaktivitet (autoantistoffer). Dertil hørte sygdomme med mutationer i genet for tumornekrosefaktor-receptor 1, kaldet TNF-receptor-associerede periodiske syndromer (TRAPS) [12]. Andre periodiske febersyndromer uden påviselig relation til TNF-receptorer blev også inkluderet, herunder sygdomme med defekter i et protein, pyrin, som især forekommer i fagocytter. Crohns sygdom med mutationer i genet *CARD15/NOD2*, som også udtrykkes i fagocytter, blev ligeledes inkluderet, selvom der her er påviselige autoantistoffer hos nogle patienter.

Med tydeliggørelsen af sammenhængen mellem det medfødte immunsystem og inflammatorisk sygdom finder flere det på tide at udvide begrebet autoinflammatorisk sygdom til at inkludere lidelser præget af abnormt øget inflammation, der er medieret af celler og molekyler, som tilhører det medfødte immunsystem – også selv om der kan påvises autoreaktive T- og/eller B-celler [13]. Perspektivet er væsentligt, fordi dysregulering af det medfødte immunsystem snarere end fremkomsten af autoreaktive

T- og B-celler/autoantistoffer kan være det primære ved en række sygdomme, som hidtil har været opfattet som autoimmunt betingede. En diskussion af dette kan ses i [14].

KORRESPONDANCE: Klaus Bendtzen, Institut for Inflammationsforskning, Finsencentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

E-mail: klausben@me.com

ANTAGET: 15. april 2011

FØRST PÅ NETTET: 13. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Milgrom F, Witebsky E. Autoantibodies and autoimmune diseases. *JAMA* 1962;181:706-16.
- Forsdyke DR. The origins of the clonal selection theory of immunity as a case study for evaluation in science. *FASEB J* 1995;9:164-6.
- Rock KL, Latz E, Ontiveros F et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol* 2010;28:321-42.
- Lutz HU, Binder CJ, Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends Immunol* 2009;30:43-51.
- Janeway CAJ. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989;54:1-13.
- Janeway CAJ. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992;13:11-6.
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994;12:991-1045.
- Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat Immunol* 2007;8:11-3.
- Rosin DL, Okusa MD. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:416-25.
- Cruse JM, Whitcomb D, Lewis REJ. Autoimmunity – historical perspective. *Concepts Immunopathol* 1985;1:32-71.
- Bendtzen K. Immunsystemet ved kronisk inflammation. *Ugeskr Læger* 2008;170:2110-5.
- Nersting J, Andersen V, Bendtzen K. Autoinflammatoriske sygdomme: et nyt greb. *Ugeskr Læger* 2002;164:4269-71.
- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010;140:784-90.
- Bendtzen K. Danger-signaler og inflammasomer ved autoinflammatoriske og autoimmune sygdomme. *Ugeskr Læger* 2011;173:2340-3.

Danger-signaler og inflammasomer ved autoinflammatoriske og autoimmune sygdomme

Klaus Bendtzen

STATUSARTIKEL

Institut for
Inflammationsforskning,
Finsencentret,
Rigshospitalet

Pattern recognition receptors (PRR) er centrale sensorer i det medfødte immunsystem [1]. De findes på eller i flere celletyper dog overvejende i fagocytter og dendritceller. De dannes ikke ved genetisk rekombination, modsat tilfældet for det adaptive immunsystems T- og B-lymfocyt-receptorer, og antallet af forskellige PRR er begrænset. Alligevel kan PRR skelne mellem *self* og hundreder af mikroorganismer, idet de genkender og aktiveres af relativt få, men fylogenetisk velbevarede molekylære mønstre på mikroberne, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Til disse hører bl.a. lipopolysakkarid i gramnegative bakteriers endotoksin, lipoteikonsyre og peptidoglykaner i grampositive bakterier, nukleotidsekvensen CpG, som hyppigt forekommer i bakterier, DNA og RNA i virus, mannaner, glukaner og en række andre mikrobielle strukturer.

TOLL-LIKE RECEPTORS OG NOD-LIKE RECEPTORS

Til gruppen af PRR hører *toll-like receptors* (TLR) og *NOD-like receptors* (NLR) også kaldet *nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing proteins* (NLR) (Figur 1). TLR genkender primært strukturer fra bakterier, virus og svampe, og de er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger og i talrige oversigtsartikler i andre tidsskrifter [2, 3]. I modsætning til TLR-familien, som er membranbundne receptorer, består

NLR-familien af opløselige proteiner, der »overvåger« cellernes cytoplasma for intracellulært *non-self*. De findes især i monocytter/makrofager og granulocytter, men også i epitel-, endotel og mucosaceller, som er de primære ydre og indre bolværker mod mikrobiel invasion. Der er flere grupper af NLR, herunder de for tiden fem kendte NOD og mindst to benævnt *NOD-like receptor protein 1* og *3* (NLRP1 og NLRP3), sidstnævnte tidligere kaldet kryopyrin [4].

NOD1 og NOD2 er intracellulære sensorer af bakterielle PAMP. Mutation i den PAMP-bindende komponent i NOD2 er associeret til Crohns sygdom, formodentlig fordi muteret NOD2 muliggør proliferation i tarmen af potentielt patogene bakterier [5].

NLRP3 er også et intracellulært protein i familie med NOD1 og NOD 2. En mutation i genet for dette protein er grundlaget for *familial cold autoinflammatory syndrome*, deraf navnet kryopyrin [6]. Dette medlem af NLR-familien er interessant, fordi mutationer i NLRP3-genet ud over relationen til kuldeinduceret inflammation er associeret til en række andre, overvejende arvelige sygdomme, der er præget af inflammation. Disse relativt sjældne sygdomme udgør nu en hovedgruppe blandt de autoinflammatoriske sygdomme (Tabel 1) [7]. Af større medicinsk interesse er det imidlertid, at NLRP3 har vist sig at være af betydning også ved hyppigere forekommende