

Karakterisering av immunspecificiteter i idiopatiska inflammatoriska myopatier

Avhandling för doktorsexamen (Ph.D.) av Angeles Shunashy Galindo-Feria

POPULÄRVETENSKAP SAMMANFATTNING

Det mänskliga immunförsvaret har många ansikten, förbindelser och vägar som tillsammans fungerar som svar mot en infektion, eliminera cancer och till och med bibehålla en god ämnesomsättning. Denna inflammatoriska respons utvecklades för att skydda våra kroppar från främmande ämnen, virus, bakterier och även tumörceller.

Efter den första skadan löser kroppen inflammationen på ett aktivt och koreograferat sätt för att reparera vävnaden och avlägsna främmande patogener och celler. Men subtila förändringar stör dess förmåga att skilja en patogen från värd och även en övernitisk respons kan få vårt immunförsvaret att istället rikta in sig på vår egen kropp.

Bara tanken på att en organism skulle attackera sig själv med ett system som gjorts för sitt eget skydd var för långsökt 1901 när Paul Ehrlich beskrev "horror autotoxicus". Nuförtiden råder det ingen tvekan om förekomsten av autoimmunitet, med över 80 olika autoimmuna tillstånd som påverkar miljontals människor världen över.

Lika olika som celltyperna i vår kropp, så är autoimmunitetens ansikten. Orsaken till autoimmuna sjukdomar är fortfarande ett mysterium och beroende på deras variation är det en utmaning att studera dem.

Vid många autoimmuna sjukdomar kan vi hitta autoantikroppar, proteiner från immunsystemet som agerar som missriktade soldater som markerar en vävnad från värden för förstörelse. Autoantikroppar produceras av B-celler och B-celler får hjälp av T-celler. Autoantikroppar och immuncellerna är sammanbundna av sitt mål och kommer inte att sluta innan deras mål är utslagen. Detta kan orsaka långvarig försvagande sjukdom, till exempel när målet är associerad med muskler.

Denna avhandling syftar till att studera en speciell grupp av autoimmuna sjukdomar som kallas **myosit**. Sjukdomen kännetecknas av infiltration och attack av muskeln av immunceller och autoantikroppar. Men myosit är inte begränsat till muskeln, ofta är också lungor och hud inblandade. Ibland är inflammationen mild med låg intensitet, men i andra fall kan den vara förödande, orsaka skada och förlust av organfunktion. I allmänhet upplever patienterna svaghet, utslag, muskel- och ledvärk. Men vid andra tillfällen kan den enda manifestationen vara luftbrist eller andningssvårigheter.

Studierna som presenteras i Artikel **I** och **IV** i denna avhandling fokuserar på hjälpar-T-celler. De mekanismerna för varför dessa T-celler attackerar lungan har förblivit svårfångade.

I Artikel **I** hittade vi att ett protein (HisRS) kan aktivera T-celler från luftvägarna hos myositpatienter. Dessa aktiverade T-celler kan potentiellt aktivera B-celler i den närliggande lungvävnaden och därigenom starta den autoimmuna sjukdomen. I Artikel **IV** använder vi moderna molekylärbiologiska tekniker att ta T-celler från mänsklig muskelvävnad och mäta deras aktivitet.

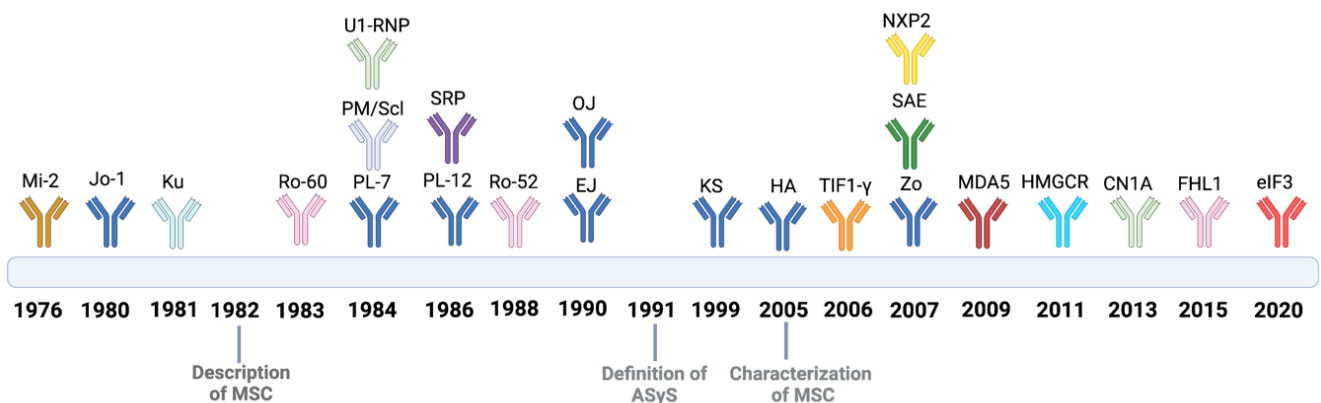
Denna information kan också hjälpa oss förstå varför dessa T-celler attackerar värden och eventuellt, i framtiden, kan hjälpa oss att utveckla specifika terapier för att kontrollera dem. T-celler aktiveras på ett speciellt sätt. De kräver att deras aktiverande protein presenteras till dem av en annan cell ovanpå den så kallade HLA.

I Artikel III studerade vi det genetiska variationer i HLA och vi visade att specifika autoantikroppar är associerade med specifika varianter av HLA. En av de muskelspecifika autoantikropparna kallas anti-FHL1.

I Artikel II och V fokuserade vi våra studier på anti-FHL1-autoantikroppar och visade samband mellan anti-FHL1 och sjukdomsmanifestationer hos myositpatienter i Sverige och Australien.

Sammanfattningsvis beror autoimmuna sjukdomar på att immunsystemet är felriktat. Denna avhandling utvecklar kunskapen om myosit när det gäller patofysiologin för HisRS, epitoppresentation och T-cellsaktivering; när det gäller klonalitet och funktion av muskel T-celler; när det gäller variationerna i HLA och mångfalden av autoantikroppar, och i termer av tillämpbarhet och klinisk relevans av den anti-FHL1 muskelassocierade autoantikroppen.

Denna avhandling reder ut aspekter av sjukdomsmekanismen vid myosit som kan användas för utveckling av nya diagnostiska verktyg och nya behandlingar.



Tidslinje för upptäckten an myositspecifika och myositassocierade antikroppar

MSC: Multi-tRNA-synthetase complex

ASyS: Anti-synthetase syndrome

Epitop = Det området i proteinet, där den specifika antikroppen binder till

HLA = Human Leucocyte Antigen (*vävnadstyp*)