



PRESSMEDDELANDE 2011-10-03

Nobelforsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2011

skall delas, med ena hälften gemensamt till

Bruce A. Beutler och Jules A. Hoffmann

för deras upptäckter rörande aktivering av medfödd immunitet

och andra hälften till

Ralph M. Steinman

för hans upptäckt av dendritcellen och dess roll vid förvärvad immunitet

SAMMANFATTNING

Årets Nobelpris belönar forskare som har upptäckt grundläggande principer för hur vårt immunsystem aktiveras. Detta har revolutionerat immunologin.

Man har länge försökt förstå hur immunsystemet kan aktiveras för att försvara oss mot attacker från bakterier och andra sjukdomsalstrande mikroorganismer. Bruce Beutler och Jules Hoffmann upptäckte receptorer, mottagare på kroppens celler, som kan reagera på sådana mikroorganismer och aktivera det medfödda immunsvaret som är den första försvarslinjen i immunsystemet. Ralph Steinman upptäckte immunsystemets dendritceller och deras unika förmåga att både aktivera och reglera de förvärvade immunsvaret som utgör en andra försvarslinje och kan eliminera mikroorganismerna från kroppen.

De tre pristagarnas upptäckter har klargjort hur immunsystemets två försvarslinjer - medfödd och förvärvad immunitet - aktiveras. Därigenom har vi fått nya kunskaper om sjukdomars uppkomst, och nya möjligheter att utveckla metoder för att förebygga och behandla infektioner, cancer och inflammationssjukdomar.

The Nobel Assembly, consisting of 50 professors at Karolinska Institutet, awards the Nobel Prize in Physiology or Medicine. Its Nobel Committee evaluates the nominations. Since 1901 the Nobel Prize has been awarded to scientists who have made the most important discoveries for the benefit of mankind.

Nobel Prize® is the registered trademark of the Nobel Foundation

Immunsystemets dubbla försvarslinjer

Vi lever i en farlig värld. Sjukdomsframkallande mikroorganismer (bakterier, virus, svamp och parasiter) hotar hela tiden att infektera oss. Dessbättre lyckas vårt immunförsvars dubbla försvarslinjer oftast hålla fienden i schack (se bilder på sidan 5). Den första försvarslinjen, som ofta benämns medfödd immunitet, kan förstöra angripande mikroorganismer och utlösa en inflammation som bidrar till att stoppa deras framfart. Om mikroorganismerna bryter igenom denna försvarslinje aktiveras det förvärvade immunförsvaret med sina T- och B-celler som bland annat bildar antikroppar. Efter genomgången infektion bevarar denna andra försvarslinje ett immunologiskt minne som gör det möjligt att mobilisera försvaret snabbare och kraftfullare nästa gång samma mikroorganism attackerar. Immunsystemets försvarslinjer utgör effektiva skydd mot infektioner, men innebär också risker. Om tröskeln till aktivering är för låg, eller om kroppsegna molekyler kan aktivera systemet, kan resultatet bli inflammationssjukdomar.

Immunsystemet har utforskats steg för steg under 1900-talet. Tack vare en rad Nobelprisbelönade upptäckter vet vi till exempel hur antikroppar är uppbyggda och hur T-celler känner igen främmande ämnen. Men hur det medfödda immunförsvaret aktiveras, och hur de två försvarslinjerna kommunicerar, förblev länge gåtfullt.

Det medfödda immunsystemets känslspröt upptäcks

Jules Hoffmann gjorde sin banbrytande upptäckt 1996, när han tillsammans med sina medarbetare studerade hur bananflugor bemästrar infektioner. De undersökte därför flugor med mutationer i olika gener. En av dem var Toll, som upptäckts av Christiane Nüsslein-Volhard (Nobelpris 1995) och visat sig vara viktig när embryot utvecklas. När Hoffmann infekterade sina bananflugor med bakterier eller svamp, upptäckte han att flugor med mutationer i Toll-genen inte kunde skydda sig mot infektioner utan dog. Han drog slutsatsen att den receptor som kodas av Toll-genen var inblandad i avkännandet av sjukdomsalstrande mikroorganismer, och att aktivering av Toll var nödvändig för ett framgångsrikt försvar.

Bruce Beutler och hans forskargrupp letade samtidigt efter den receptor som kan binda lipopolysackarid (LPS), en substans som bildas av många sjukdomsalstrande bakterier. LPS kan utlösa livshotande septisk chock (blodförgiftning) där immunsystemet är överstimulerat, och man hade länge letat efter dess verkningsmekanism. När Beutler undersökte arvsmassan hos möss som saknade förmåga att reagera på LPS fann han att de hade en mutation i en gen som är mycket lik bananflugans Toll. Denna Toll-liknande receptor (TLR) visade sig vara den LPS-receptor man så länge letat efter. När receptorn binder LPS, aktiveras signaler som får det medfödda immunförsvaret att utlösa inflammation och, vid stora LPS-doser, septisk chock. Däggdjur och bananflugor använder alltså likartade molekyler för att aktivera det medfödda immunförsvaret vid kontakt med sjukdomsframkallande mikroorganismer. Genom Hoffmanns och Beutlers upptäckter hade det medfödda immunförsvarets känslspröt äntligen identifierats.

Upptäckterna blev startskott för en explosiv utveckling av forskningsområdet medfödd immunitet. Man har idag identifierat ett tiotal Toll-likareceptorer hos människor och möss. Varje sådan receptor känner igen en viss typ av molekyler som är vanliga hos sjukdomsalstrande mikroorganismer. Individer med vissa mutationer i dessa receptorer har ökad känslighet för infektioner, medan andra genetiska varianter av de Toll-likareceptorerna är förenade med ökad risk för kroniska inflammationssjukdomar.

En ny celltyp som styr förvärvad immunitet

Ralph Steinman upptäckte 1973 en ny celltyp som han döpte till dendritceller. Han misstänkte att dendritcellerna var betydelsefulla för immunförsvaret och undersökte om de kunde aktivera T-celler, en celltyp som har en nyckelroll i förvärvad immunitet och utvecklar immunologiskt minne mot mängder av olika substanser. I cellodlingsstudier visade han att T-celler reagerar kraftfullt på sådana substanser om dendritceller är närvarande. Fynden ifrågasattes av forskarvärlden, men Steinman kunde klargöra att dendritceller har en exceptionell förmåga att starta nya immunreaktioner.

Steinman och andra forskare undersökte också hur immunsystemet kan avgöra om det ska aktiveras eller ej vid kontakt med olika substanser. Det visade sig att dendritcellerna får signaler från det medfödda immunförsvaret, och med hjälp av dessa bestämmer de om T-cellerna ska initiera förvärvade immunreaktioner eller ej. Detta gör det möjligt för immunsystemet att reagera på sjukdomsframkallande bakterier och virus men undvika att attackera kroppsegna molekyler.

Från grundforskning till praktisk nytta

De upptäckter som belönas med årets Nobelpris har givit oss helt nya insikter om hur vårt immunsystem fungerar. De har också stimulerat till utveckling av ny profylax och terapi, bland annat i form av bättre vacciner mot infektioner och när man försöker få immunförsvaret att attackera tumörer. Upptäckterna hjälper oss också att förstå varför immunförsvaret ibland gör misstag och attackerar kroppens egna vävnader, och ger därigenom ledtrådar till hur inflammationssjukdomar kan behandlas.

Bruce A. Beutler är född 1957 i Chicago, USA. Han avlade läkarexamen vid University of Chicago 1981 och har bedrivit forskning vid UT Southwestern Medical Center i Dallas, där han upptäckte LPS-receptorn, och vid Rockefeller University. Fram t.o.m. september 2011 har han varit verksam som professor i genetik och immunologi vid Scripps Research Institute, La Jolla, USA. Från och med slutet av september 2011 har han en tjänst som Professor vid Center for the Genetics of Host Defense, UT Southwestern Medical Center, Texas.

Jules A. Hoffmann är född 1941 i Echternach, Luxemburg och studerade biologi vid universitetet i Strasbourg, Frankrike, där han disputerade 1969. Efter postdoktorsforskning i Marburg, Tyskland, återvände han till Strasbourg, där han ledde ett forskningslaboratorium 1974-2009. Han har även tjänstgjort som chef för Institutet för molekylär cellbiologi i Strasbourg och var 2007-2008 president i Franska Vetenskapsakademien.

Ralph M. Steinman är född 1943 i Montreal, Canada, studerade biologi vid McGill-universitetet i Montreal, och utbildade sig till läkare vid Harvard Medical School i Boston, USA. 1970 påbörjade han forskning vid Rockefeller University i New York, och förblev denna institution trogen. Från 1988 var han professor i immunologi vid Rockefeller University och även chef för dess centrum för immunologi och immunsjukdomar. Ralph Steinman avled tyvärr innan nyheten om Nobelpriset hade nått honom.

Nyckelpublikationer:

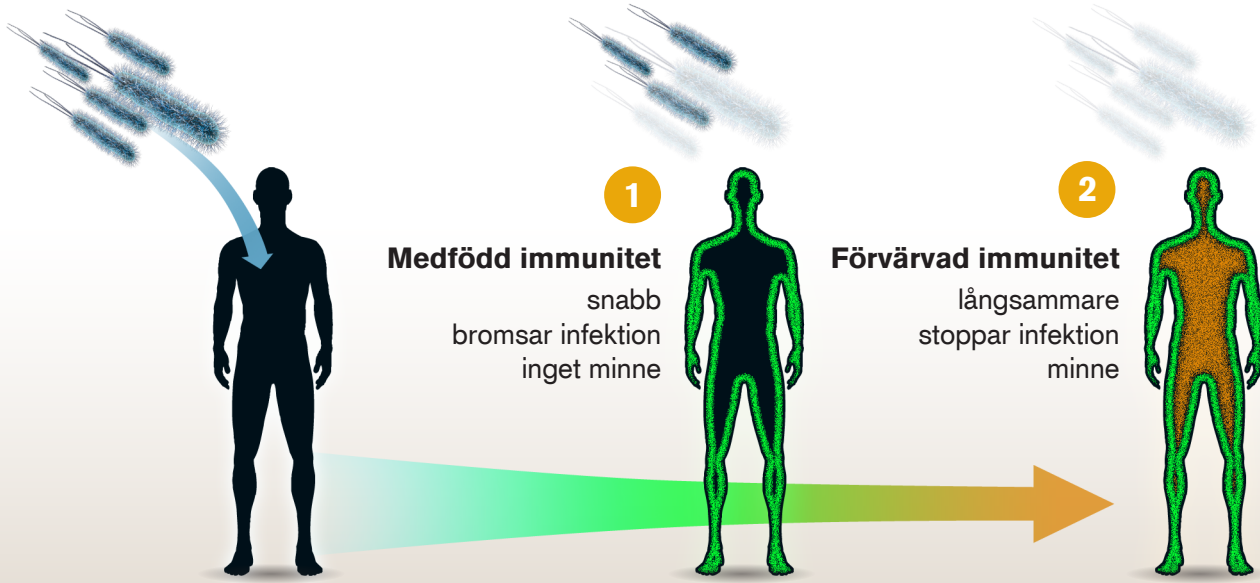
Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, **Beutler B**. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in *Tlr4* gene. *Science*. 1998;282:2085-2088.

Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, **Hoffmann JA**. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in drosophila adults. *Cell*. 1996;86:973-983.

Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J. Exp. Med*. 1973;137:1142-1162.

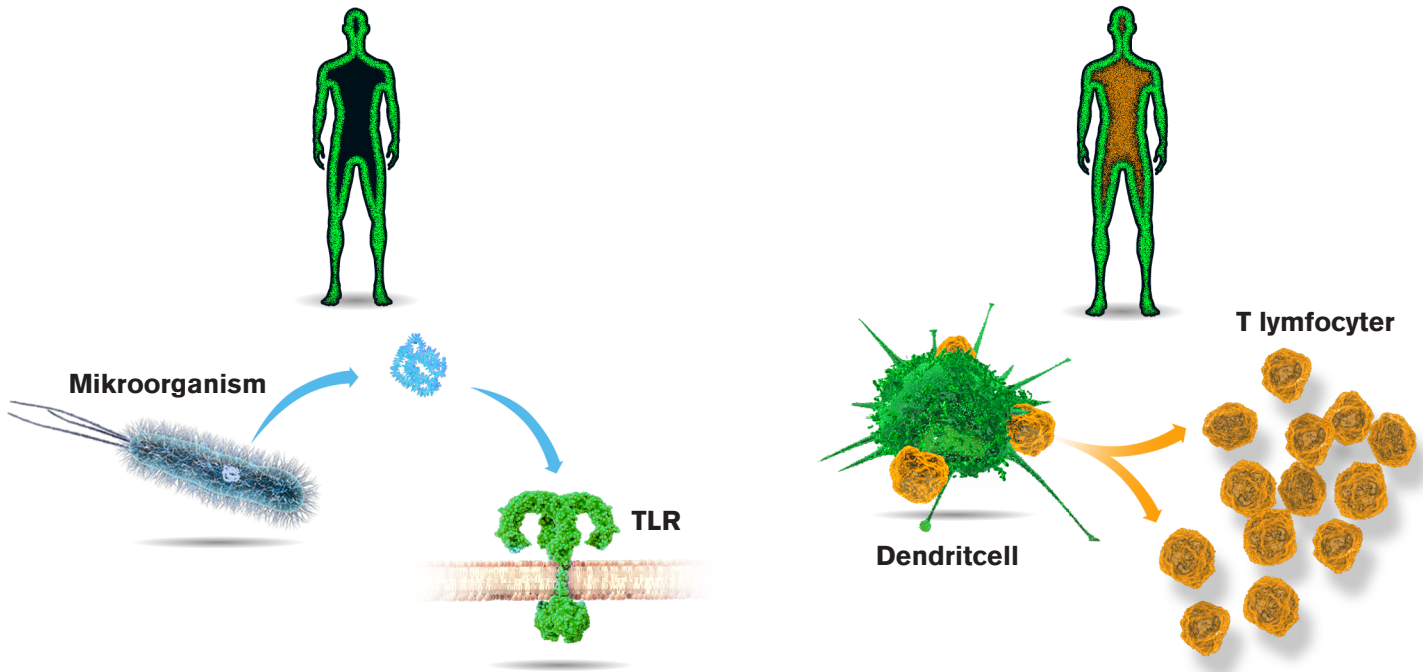
Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5132-5136.

Schuler G, **Steinman RM**. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1985;161:526-546.



Immunsystemet

När vi infekteras av sjukdomsframkallande mikroorganismer som bakterier, virus, svampar och parasiter, aktiveras immunsystemet. Det förlöper i två steg: först bromsar det medfödda immunförsvaret infektionen, sedan elimineras bakterier och virus av det förvärvade immunförsvaret.



1 Medfödd immunitet

Komponenter från mikroorganismer binder till Toll-likareceptorer som finns på de flesta av kroppens celler. Detta leder till en aktivering av det medfödda immunförsvaret och effekten blir inflammation och nedbrytning av de angripande mikroorganismerna.

2 Förvärvad immunitet

Dendritceller känner av främmande mikroorganismer och aktiverar T-lymfocyter. Detta leder till en kaskad av förvärvade immunreaktioner, och bland annat bildas antikroppar och mördarceller.