



LUNDS
UNIVERSITET

Detta påverkar vårt immunförsvar allra mest

Ett unikt big data-projekt har korskopplat tusen friska personers gener med deras immunceller och individuella förutsättningar och livsstil. Analyserna av de miljontals variablerna ger svart på vitt vad som verkligen påverkar vårt immunförsvar och banar väg för framtida precisionsmedicinering. Studien publiceras i *Nature Immunology* och har gjorts av forskare vid Pasteur-institutet i Paris och LTH, Lunds universitet med Jacob Bergstedt, doktorand i reglerteknik, som förste författare.

Varför reagerar vi så olika på infektioner? Varför är vissa allergiska mot pollen? Till dessa frågor finns ännu inga säkra svar, men i framtiden förväntas läkare ha betydligt mer tillgång till patienters genom och individuella förutsättningar och kunna anpassa medicinering och behandling därefter.

Men om talet om precisionsmedicin, eller "personalized medicine" som det heter på engelska, ska slå igenom krävs som ett första steg mer kunskap om hur immunsystemet skiljer sig åt mellan olika människor samt vad det påverkas av, så att läkarna sedan vet vilka möjliga förklaringar de ska leta efter när patienter söker för olika symptom.

- Det går snabbt nu. Datorkraft och genteknik har förbättrats enormt de senaste åren och möjliggör helt nya slags analyser, säger Jacob Bergstedt, som är bioinformatiker och doktorand i reglerteknik vid LTH, Lunds universitet.

Han är en av författarna bakom en ny, omfattande studie i systemimmunologi som analyserat gener och immunceller (vita blodkroppar) hos tusen friska fransmän – studien gjordes vid Pasteur-institutet i Paris men är relevant för alla människor, oavsett nationalitet – och jämfört med sådant som kön, ålder, livsstil och sjukdomshistoria.

- Det här är ny data man aldrig tittat på tidigare, vilket gör det väldigt spännande. Poängen med en sådan här grundlig och bred studie, där mer eller mindre alla delar av immunsystemet undersökts, är att vi kunnat generera en mängd nya hypoteser om orsaken bakom olika sjukdomar. Att använda big data för att förstå ett så pass komplext system som immunförsvaret är något av en "game changer", säger han.

Så vad är det då som påverkar immunförsvaret? Studien kan sägas ha ett första utkast till svar. Av alla faktorer som potentiellt kunnat förändra immunförsvaret har man visat att de finns fyra med en bred och kraftigt effekt över hela immunförsvaret, medan ett antal genetiska mutationer har en mer lokal, men stark påverkan.

Rökning. Studien visar för första gången att rökning har en väldigt bred och kraftig påverkan på immunsystemet. Tidigare studier har kopplat rökning till ökad infektionsrisk. Den aktuella studien kan ge en möjlig förklaring på varför. Den visar nämligen att aktiva rökare har fler så kallade regulatoriska T-celler, eller Treg-celler. Dessa hämmar det adaptiva immunsvaret, vilket kan leda till ett sämre skydd mot infektioner.

CMV-virus, eller Cytomegalovirus, är ett herpesvirus som nästan alla människor får förr eller senare. Vanligtvis märker man inte av det. Trots det visar studien att viruset påverkar delar av immunförsvaret extremt mycket eftersom mängden så kallade minnes T-celler, en typ av vit blodkropp med uppgift att bekämpa just detta virus, ökar kraftigt. I andra fall går mängden tillbaka till normalnivå efter att en patogen oskadliggjorts, men inte när det gäller just detta virus. I genomsnitt har en person som är smittad av CMV-viruset tolv gånger fler minnes T-celler! Ändå lyckas kroppen inte bli kvitt viruset. Tidigare har man sett att de som har CMV-virus har ett ökat skydd mot influensa. Resultaten från studien ger en möjlig förklaring till varför det kan vara så.

Kön. Kvinnors och mäns immunsystem skiljer sig lite åt. Det är exempelvis tidigare känt att kvinnor har en ökad risk för autoimmuna sjukdomar som reumatism, men vad det kan bero på är inte klart. Den här studien visar att kvinnor har fler så kallade MAIT-celler, som har föreslagits orsaka autoimmuna sjukdomar. Detta skulle kunna vara en anledning till att kvinnor har en ökad risk för sådana sjukdomar.

Ålder. Det är sedan tidigare känt att immunförsvaret förändras med åldern, och det kan forskarna se tydligt i den här studien. Studien visar dock att förändringen är större och mer genomgående än man tidigare trott. Många delar av immunsystemet som man tidigare inte vetat så mycket om visade sig minska med stigande ålder. Detta bidrar med förståelse till varför äldre oftare drabbas av infektioner och kroniska sjukdomar.

15 mutationer eller genetiska förändringar. Mutationer sker ständigt och är en del av människans, och evolutionens, utveckling. Av de 6 miljarder mutationer som studerades, såg forskarna att 15 hade en stor påverkan på immunsystemet. Till skillnad från de icke-

genetiska faktorerna hade mutationerna en väldigt lokal påverkan; en mutation påverkade enbart en eller ett fåtal typer av vita blodkroppar. Det visade sig att just de mutationer som visade sig ha effekt, i sin tur tidigare förknippats med risk för autoimmuna sjukdomar. Vita blodkroppar utgör därmed en möjlig länk mellan mutationerna och autoimmuna sjukdomar.

Länk till artikeln "Natural variation in the parameters of innate immune cells is preferentially driven by genetic factors"
<https://www.nature.com/articles/s41590-018-0049-7>

*För mer information, kontakta: Jacob Bergstedt, doktorand i reglerteknik vid LTH, Lunds universitet,
jacob.bergstedt@control.lth.se , 046-2228792 eller Etienne Patin, genetiker och forskare vid Pasteur-institutet,
epatin@pasteur.fr*