

För forskarutbildningskursen “Aktuell klinisk forskning”

Referat av Susanne Lindgren från Göteborgs läkaresällskaps seminarium 09-05-06

Föredragshållare: Professor Agnes Wold

BAKTERIERNÄ, VÅRA VÄNNER

Sammanfattning

Agnes Wold är specialist i bakteriologi med en professur på Avdelningen för Klinisk Bakteriologi. Temat för hennes föreläsning var bakteriernas interaktion med vårt immunsystem. Den täckte bl a in signaler i kommunikationen, bakteriefloras påverkan av vår organism och hur förändringar i bakteriefloras sammansättning kan påverka vår hälsa.

I oss och runt oss

Vi har bakterier runt omkring oss hela tiden och drar nytta av dem för olika syften. I mag-tarmkanalen finns så mycket som 10^{14} bakterier, vilket är 10 gånger fler än den egna kroppens celler. Bakteriefloran bidrar bland annat till nedbrytning av födan, skydd mot koloniserings av patogena bakterier och är även viktig för immunsystemets funktion och utveckling. Bakteriernas kontakt med epitelet under normala förhållanden bidrar till en positiv stimulering av immunsystemet. När bakterier däremot passerar epitelet och blir invasiva uppstår en kraftigare inflammatorisk reaktion.

Till vårt försvar

Kroppen har ett välutvecklat försvarssystem för att förhindra invasion av bakterier. Den första försvarslinjen utgörs av mekaniska eller kemiska skyddsmekanismer, t ex flimmerhår som håller rent på våra slemhinnor, pH:t i magsäcken som är för lågt för de flesta bakterier och mucuslager som täcker slemhinnorna och måste passeras för att nå epitelet samt epitelcellerna och de täta kontakterna mellan dem, som skapar en selektiv barriär.

Det medfödda immunsystemet utgör den andra försvarslinjen. Makrofager fagocyterar bakterier och aktiveras då till att bilda cytokiner och kemokiner som attraherar neutrofiler, som i sin tur fagocyterar bakterier och ytterligare driver inflammationen. De strukturer som cellerna i det medfödda immunsystemet känner igen är konserverade, typiska strukturer hos mikroorganismer, så kallade "danger signals", t ex sådana som finns i bakteriens cellvägg – LPS och peptidoglykan. Vi föds med färdiga receptorer för dessa strukturer och de signalerar omedelbart när de kommer i kontakt med sin målstruktur. Denna gren av immunsystemet reagerar därför snabbt. Exempel på receptorer av detta slag, "pattern recognition", är Toll-likareceptorer och NOD-likareceptorer.

Den tredje försvarslinjen, det förvärvade immunsystemet, finns bara hos högt utvecklade djur. Detta består av B- och T-celler med mycket specifik igenkänning av olika antigen. Första gången kroppen träffar på ett nytt antigen tar det lång tid

för det förvärvade immunsystemet att reagera. Naiva T-celler som träffar på sitt antigen för första gången aktiveras genom flera olika signaler och ska sedan mogna och öka i antal genom klonal expansion. Naiva B-celler med en antikropp som känner igen ett nytt antigen behöver få signaler från aktiverade T-celler och sedan genomgå förändringar på gennivå, för att slutligen omvandlas till plasmaceller som producerar en mycket specifik antikropp. Det förvärvade immunsystemet innehåller en minneskomponent och nästa gång kroppen träffar på samma antigen blir immunsvaret snabbt och effektivt.

Ständigt påslag av systemeffekter...

När immunsystemets receptorer känner igen främmande strukturer sätts intracellulära signalkaskader igång som bl a leder till aktivering av NF- κ B, som är en central faktor i inflammationsreaktionen. Aktivering av NF- κ B inducerar bl a produktion av cytokiner med systemeffekter. Genom påverkan på det centrala nervsystemet leder dessa till feber, trötthet och minskad aptit. Levern stimuleras till att producera akutfasproteiner och metabolismen ställs om så att blodsockernivån höjs, eftersom lymfocyterna behöver glukos. Produktion av cortisol, som är inflammationsdämpande, induceras också.

Man har visat att möss som har fått växa upp i en steril miljö och helt saknar en bakterieflora (germ-free, GF) har en lite lägre kroppstemperatur än vanliga möss, som tecken på att vanliga möss normalt har en pågående låggradig inflammation.

...men inte alltid samma reaktion

Immunsystemet måste kunna skilja kroppsegna strukturer från främmande, och det kan inte heller tillåtas att reagera med inflammation på alla främmande antigen som det träffar på. Induktion av tolerans mot självantigen och harmlösa antigen i vår omgivning – födoämnen, pollen, bakterier i normalfloran etc. – är viktigt för att förhindra utveckling av autoimmuna sjukdomar, allergier och inflammatorisk tarmsjukdom.

Det har visat sig att möss som saknar bakterieflora har sämre förmåga att utveckla tolerans och det finns mycket som tyder på att bakteriefloran är viktig för att immunsystemet ska utvecklas på rätt sätt.

Försämrad tolerans till följd av mindre mikrobiell stimulering?

Förekomsten av allergier har ökat väsentligt i västvärlden under de senaste decennierna, främst i norra Europa och i synnerhet i storstäderna. Man har också observerat att organsspecifika autoimmuna sjukdomar som multiple scleros och

diabetes mellitus typ 1 har ökat i samma takt i samma regioner (Bach). Det samma gäller för inflammatoriska tarmsjukdomar.

Faktorer som skyddar mot allergier är t ex att ha många syskon, att bo trångt eller växa upp på gård med djur, dvs miljöer där många mikrober cirkulerar. Detta har lett fram till "hygienhypotesen", som föreslår att en minskad bakteriell stimulering av immunsystemet ligger bakom ökningen av allergier.

Tarmfloras komplexitet och omsättning

Fostrets miljö är steril och etableringen av tarmfloran sker i etapper efter födseln. Initialt är tarmens miljö syrerik och floran domineras av fakultativa anaerober. Det tar flera år att bygga upp en komplex anaerobdominerad tarmflora. Kolonisationen av tarmen tar längre tid idag än för 30 år sedan och dessutom är förändringstakten lägre nu än tidigare, av t ex olika *E. coli* stammar. Detta kan ha betydelse eftersom bakterierna främst stimulerar immunsystemet när de förekommer första gången då det sker en reaktion som leder till produktion av lösligt IgA som transporteras ut i tarmen. Detta neutraliserar bakterien och förhindrar translokation och därmed stimulering av immunsystemet.

Kan det vara så att det är den låga omsättningen av bakterier i normalfloran som leder till bristande aktivering av immunsystemet och sämre förmåga att bli tolerant? När man har undersökt tarmfloran hos spädbarn har man funnit att de barn som senare i livet inte blir allergiska har en mer komplex tarmflora vid en veckas ålder än de barn som senare kommer att utveckla allergier.

En faktor i sammanhanget

Immunsystemets normala respons till ämnen man äter är induktion av tolerans. Efter att man ätit ett protein är det svårt att inducera ett systemiskt immunsvaret mot samma protein, eftersom immunsystemet etablerar tolerans mot födoämnesantigen. Denna process benämns oral tolerans. Jag har i mitt projekt studerat mekanismer som bidrar till denna toleransutveckling. Kort efter att man ätit bildas i serum en faktor som innehåller födoämnesantigenet i en tolerogen form. Om serum från ett matat djur ges till ett djur som aldrig har stött på antigenet kan tolerans överföras på grund av denna faktor. Det visade sig vara exosomer från tarmepitelet som utgjorde den tolerogena faktorn i serum efter matning. Exosomerna är små membranvesiklar som bildas i endosomala system i epitelcellen och de har på sin yta bl a MHC II-molekyler med peptider från antigen som tagits upp från tarmlumen.

Bakteriefloran är troligen viktig för att denna process ska fungera normalt, eftersom djur som saknar tarmflora inte har förmåga att bilda denna tolerogena exosomer i

serumet efter matning med ett antigen. Jag har i ett samarbetsprojekt med Agnes Wold studerat hur ett bakteriellt toxin, *S. aureus* enterotoxin A (SEA), påverkar förmågan att inducera tolerans till födoämnesantigen hos normala möss. Vi fann att förmågan att omvandla ett antigen till ett tolerogen förstärktes om mössen först exponerats för SEA .