



LUNDS  
UNIVERSITET

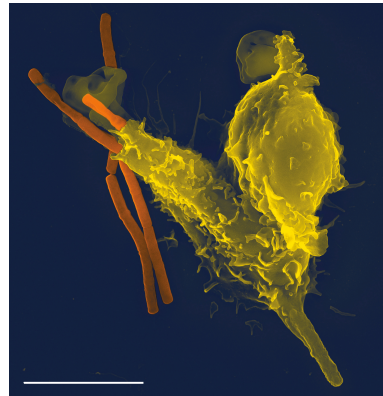
# Detta påverkar vårt immunförsvar allra mest

Jacob Bergstedt  
Institutionen för Reglerteknik

Populärvetenskaplig sammanfattning av doktorsavhandlingen *Statistical Modeling and Learning of the environmental and genetic drivers of variation in human immunity*, December 2018. Avhandlingen kan laddas ner från: <http://www.control.lth.se/publications>

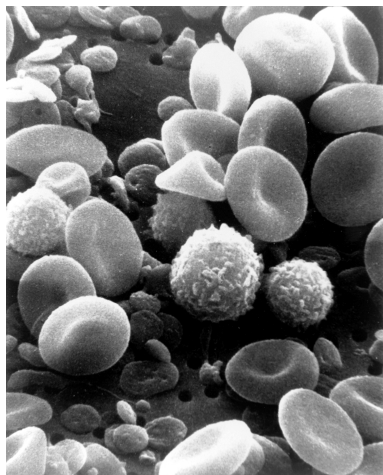
I denna avhandling använder vi 'big data'-metoder för att undersöka vad som påverkar *immunförsvaret* – det system i kroppen som skyddar oss mot sjukdom – hos friska människor. Vi letar systematiskt igenom miljoner genetiska mutationer för att hitta de som orsakar förändringar i immunförsvarets sammansättning eller funktion. Det vi kallar för immunförsvaret är en samling celler och molekyler som är specialiserade på att skydda kroppen mot skadliga organismer och ämnen. I vår studie hittar vi en rad mutationer som påverkar produktionen av sådana skyddande celler och molekyler. Till exempel beskriver vi en mutation som ökar nyproduktionen av T-celler, en av de allra viktigaste beståndsdelarna av immunförsvaret. Om man bär på mutationen så kommer man att svara starkare på vaccinering, och man kommer troligen att ha ökat skydd mot infektionssjukdomar. Vi undersöker även andra faktorer som exempelvis ålder och kön, samt faktorer relaterade till socioekonomi och mental hälsa. Av dessa visar det sig att ålder, kön, latent infektion av herpesviruset *cytomegalovirus* samt rökning är de faktorer som framför allt påverkar vårt immunförsvar. Till exempel ser vi att kvinnor har en betydligt högre nyproduktion av T-celler än vad män har i vuxen ålder. Man vet sedan tidigare att kvinnor oftare drabbas av *autoimmun* sjukdom – sjukdom som beror på att det egna immunförsvaret attackerar kroppen – men också att kvinnor har lägre risk för infektioner än vad män har. Att kvinnor har högre nyproduktion av T-celler i vuxen ålder är pusselbit till förståelsen av varför det är så.

Då och då märker man att olika människor blir olika sjuka. Vissa verkar



*En immuncell (neutrofil) som äter upp en kallbrandsbakterie. De stavliknande strukturerna är bakterier.*

vara förkylda mer eller mindre hela tiden, medan andra är helt förskonade. Det finns naturligtvis en stor mängd anledningar till detta. En viktig anledning är att det finns mycket variation i immunförsvaren hos olika individer. Det är viktigt med variation inom immunförsvaret för att skydda oss mot den stora mängd av olika skadliga organismer vi utsätts för. Men skillnaderna kan också vara skadliga för vissa grupper – som sagt så lider till exempel kvinnor i högre utsträckning av *autoimmuna* sjukdomar än vad män gör.



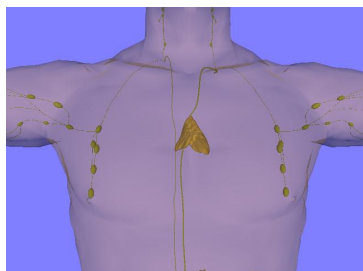
*Bild av olika celler i blodet. De celler som har en grop i mitten är röda blodkroppar. De transporterar syre och koldioxid i kroppen. De runda celler som har grymig yta är lymfocyter – en familj av immunceller som bland annat inkluderar T-cellerna.*

och interagerar med det myller av faktorer vi utsätts för varje dag.

Med begreppet 'Milieu Intérieur' konceptualiserade den franska läkaren Claude Bernard i mitten av 1800-talet den enorma uppsättning celler och mekanismer som ser till att vi mår bra. Inom vårt forskningsprojekt med samma namn antar vi utmaningen att studera immunförsvarets celler och molekyler i det sammanhang där de faktiskt verkar – den mänskliga kroppen i det verkliga livet. Studien är unik i sin storlek och omfång. Vi har samlat in en enorm mängd data på 1 000 friska fransmän, 500 kvinnor och 500 män, jämt fördelade i åldrar mellan 20 och 70 år. Den kanske viktigaste datan som samlats in kommer från detaljerade mätningar av hur många celler av olika immuncellstyper som cirkulerar i blodet hos dessa människor. I avhandlingen så jämförs den informationen med information om mutationer och livsstil för att se om en viss mutation, eller ett visst beteende eller förutsättning, verkar

Den gren av medicinen som försöker förstå hur immunförsvaret fungerar kallas *immunologi*. Forskning inom immunologi har länge varit baserad på experiment på möss. Ofta så försöker man utföra sådana experiment under noggrant kontrollerade former för att de ska ge så pålitliga resultat som möjligt. I experimenten isoleras ofta enstaka immunologiska system eller molekyler för att de ska bli enkla att förstå och bedöma. Sådan forskning har varit väldigt framgångsrik, och har lett till en djup kunskap om molekylära samband och mekanismer. Men man börjar mer och mer inse att sådana resultat inte alltid är tillämpbara på människor i det verkliga livet. En rad nya forskningsfält inom medicin har uppkommit som flyttar tyngdpunkten från experiment till att studera biologiska system hos människor i *verkligheten* – system som verkar inne i kroppen men som påverkas av

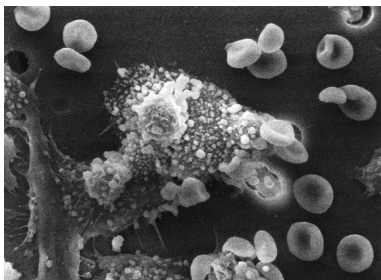
leda till fler eller färre antal av en viss cell. På så sätt ger vi en bred bild av hur olika mutationer förändrar det mänskliga immunförsvaret, samt hur det förändras med ålder, inkomst och diet, samt olika påfrestningar som stress och rökning. Vi har även tagit fram ett unikt datamaterial som mäter hur väl thymus fungerar – det organ som på svenska också benämns brässen och där våra T-celler produceras. Genom att analysera den datan har vi hittat en mutation som ökar nyproduktionen av T-celler i thymus. Vidare har vi sett att kvinnor i genomsnitt har en 60-procentig ökning av nyproduktionen av T-celler i thymus i jämförelse med män. Immunförsvarets celler är nödvändiga för vår överlevnad. Men ibland kan de även vara skadliga för oss. Detta sker framför allt när exempelvis T-celler uppfattar kroppsegen vävnad som fiendlig, varvid autoimmun sjukdom uppstår. En av de uppgifter som utförs i thymus är att oskadliggöra T-celler som reagerar för kraftigt på kroppsegna molekyler. Detta sker genom interaktion mellan vävnad i thymus och de T-celler som är under utveckling. Med åldern blir vävnaden i thymus allt sämre. Detta faktum kan i samband med vår upptäckt att kvinnor producerar fler T-celler i thymus också högre upp i åldrarna förklara varför kvinnor oftare drabbas av autoimmun sjukdom.



*Organet thymus sitter i bröstet. Här produceras T-cellerna – ett av immunförsvarets viktigaste vapen.*

Studier som undersöker komplicerade biologiska system i verkligheten ställer höga krav på analysverktyg och forskningsmetodik. Det är fortfarande ganska nytt med sådana studier inom molekylärbiologi och metodologin utvecklas kontinuerligt. För vår studie har vi tagit fram egna beräkningsverktyg anpassade för vårt rika och komplexa immunologisk och genetisk datamaterial. Många av de verktyg vi använt utvecklades ursprungligen för *maskininlärning* – en av de viktigaste komponenterna inom det fält som brukar benämnas 'artificiell intelligens'. Vi har till exempel tagit fram ett verktyg som kan skatta antalet celler i kroppen av ett 30-tal olika immunceller genom att utnyttja genetisk information. Att känna till antalet av olika immunceller kan vara väldigt användbart vid olika typer av diagnoser. Tidigare har det dock varit väldigt dyrt och svårt att ta fram sådan information. Det tog till exempel mer än ett år för ett team av specialiserade forskare att ta fram da-

tan på det 70-tal immunceller som vi analyserar i avhandlingen. Vårt verktyg kan enkelt ta fram sådan information med hjälp av genetisk information från en analys på ett blodprov som är närmast rutinmässigt.



*Immunceller är viktiga vapen vid försvar mot cancer. Nobelpriset i medicin 2018 gick till en upptäckt relaterad till hur immunförsvaret kan användas för att bekämpa cancer. Här attackerar makrofager en cancercell. Den stora smetiga ytan som ser ut att ha stenar på sig är en cancercellen.*

ologiskt system interagerar med varandra och omgivningen. Det finns även en mängd kliniska tillämpningar. Våra resultat kan användas för att öka potentialen för användning av immunologisk information som diagnosverktyg. Våra upptäckter om faktorer som påverkar produktionen i thymus kan användas för att justera dosen vid vaccinering, samt potentiellt upptäcka människor som har högre risk för autoimmun sjukdom. Sammanfattningsvis tror vi att den detaljerade och precisa analys vi gör av hur olika delar av immunförsvaret påverkas av genetiska och icke-genetiska faktorer kommer att användas av, och påverka, forskare och läkare verksamma inom immunologi för en lång tid framöver.

Studien har bedrivits som ett tvärvetenskapligt samarbete mellan institutionen för reglerteknik på Lunds universitet och Pasteurinstitutet i Paris. Genom att koppla samman kunskaper i statistisk modellering och maskininlärning med kunskap i immunologi och molekylärbiologi har vi utvecklat beräkningsmetoder med stor klinisk potential, samt metoder skraddarsydda för studier som undersöker komplicerade biologiska system i verkligheten.

Att kartlägga och förstå skillnader i immunförsvarets uppsättning och funktion är viktigt av många anledningar. Inom biologisk och medicinsk grundforskning kan våra upptäckter användas för att förstå hur olika delar av ett bi-