



Virus. Celler reagerer ikke først, når virus er trængt ind i dem. Allerede når der spores virus på overfladen, bliver cellen og dens naboer sat i forhøjet beredskab. Den nye viden kan få betydning for vacciner og måske hjælpe mennesker med hyppige infektioner.

Immunforsvarets forpost

AF METTE LØGESKOV LUND
Experimentarium Research

Som små parasitter hæfter de sig på kroppens celler, krænger deres genmateriale ind i cellen og begynder at formere og sprede sig. Infektionen er i gang. Først når cellen opdager virussen, bliver der sendt bud efter hele immunforsvarets maskineri, og virusbekæmpelsen kan gå i gang. Men forskere fra Aarhus Universitet har netop opdaget, at celler faktisk opdager virusangreb tidligere, end man hidtil har vidst.

»Hidtil har man fokuseret på, at immunforsvaret alarmeres, når fremmed genmateriale kommer ind i cellen. Men vi har fundet ud af, at alarmeringen starter tidligere. Allerede når virus bryder igennem overfladen af cellen, bliver den genkendt,« fortæller postdoc Christian Holm fra Institut for Biomedicin, der i samarbejde med professor Søren Riis Paludan står bag opdagelsen. Han sammenligner cellen og virussen med henholdsvis en stor og en lille sæbeboble. Når de møder hinanden, smelter de sammen til én. Sammensmeltningen er første skridt i virussens angreb. Men det er ikke i sig selv farligt, før virussen har sendt sit genmateriale ind i cellen.

Derfor sætter genkendelsen i overfladen heller ikke gang i hele immunforsvaret:

»Sammensmeltningen alarmerer cellen, så den sættes i forhøjet beredskab og på den måde er klar til bedre at genkende virus,« siger Christian Holm. For kroppen er ikke interesseret i at aktivere immunforsvaret, med mindre der er en reel trussel, forklarer han: »Immunforsvarets taktik er i al sin enkelhed at tæppebombe hele området. Med en tæppebombning sikrer man, at fjenden udrykkes, men man ødelægger også landskabet, det vil sige vores eget væv. Så denne forpost, som opdager, at der er sket en sammensmeltning, advarer med andre ord cellen om en trussel. Så er det cellens opgave selv at bekræfte, om der er tale om et virusangreb.«

FORPOSTENS advarsel sendes tilbage til cellen, hvor den blandt andet får det vigtige signaleringsmolekyle STING til at samle sig med andre komponenter og danne signaleringskomplekser. Disse komplekser er vigtige, fordi de i samme øjeblik fremmed

genmateriale spores inde i cellen er klar til at reagere og sende bud efter immunforsvaret.

Samtidig får forposten også cellen til at udskille et andet signalstof, type 1 interferon. Interferon virker dels tilbage på cellen selv og dels på naboceller, hvor det får cellerne til at starte en række antivirale programmer, som gør det sværere for vira at lave nye viruspartikler.

»Allerede når en virus lander på cellen, sætter det gang i en lang række advarselslamper, så både cellen selv og nærliggende celler bliver klar over, at der muligvis er ved at ske noget,« forklarer Christian Holm.

Christian Holm og Søren Paludan har sammen med førende forskere fra blandt andet Yale University og University of Massachusetts testet cellernes advarsels-system ved at lave viruspartikler, som ikke indeholder genmateriale.

»Vi skulle være sikre på, at det ikke var genmaterialet, som aktiverer de forskellige mekanismer. Viruspartiklerne kan alt, hvad virus kan, bortset fra at aflevere genmateriale. Det har været en vigtig hjørnesteen i vores undersøgelse,« siger Christian Holm om forskningen, der netop er publiceret i tidsskriftet *Nature Immunology*.

For at udelukke at der ligger noget gemt i viruspartiklerne, som sætter gang i responset, har han også testet med syntetisk producerede liposomer. Det er små fedtvesikler, som smelter sammen med cellens overflade, men ikke indeholder noget virusmateriale. De gav samme respons og viser dermed, at det ikke er noget ukendt i viruspartiklerne, der udløser alarmsystemet.

FORSKNINGEN har interessante perspektiver, mener Christian Holm:

»Det er oplagt at bruge denne viden i udvikling af vacciner. En vaccine står og falder med, om man kan bilde kroppen ind, at den faktisk står over for en infektion. Det, man reelt sprøjter ind ved de fleste vacciner, er dødt materiale, som ikke giver en infektion. Man skal bilde kroppen ind, at den skal reagere. Jo mere præcis viden vi har om, hvad der skal til, for at kroppen tror, der er en infektion, jo bedre mulighed har vi for at lave vacciner, der snyder kroppen til at reagere.«

Derudover kan den nye opdagelse få betydning for folk med gentagne infektioner.

»Det, vi har opdaget, er et helt nyt alarmsignal, som får kroppens celler til at erkende, at de er på vej til at blive inficeret med virus,« siger Christian Holm. Uden den erkendelse går kroppens celler ikke hurtigt nok i gang med at bekæmpe virus, som derfor får lejlighed til at sprede sig uhindret og give for eksempel influenza, leverbetændelse, forkølelsessår eller aids.

»Man kunne forestille sig, at folk, der ofte får infektioner, måske har problemer med at aktivere netop den mekanisme, vi har opdaget, og derfor får virus frit spil. Hvis vi kan identificere det protein, der står for genkendelsen i cellemembranen, kan vi teste på mus, om de klarer sig dårligere ved virusinfektioner, hvis de mangler proteinet. Så kan vi finde ud af, hvor stor en betydning den første genkendelse har for kroppens reaktion på virus.«

Netop en identificering af, hvordan forposten opdager en sammensmeltning,

vil Christian og resten af gruppen arbejde videre med. For der er stort potentiale i deres opdagelse af den tidlige virusalarm: »Det er banebrydende, det her. Det meste af den forskning, der beskæftiger sig med, hvordan kroppen genkender en infektion, fokuserer på det, der sker, når virussens genmateriale kommer ind i cellen. Det kan ikke undgås, at vores nye alarmsystem også vil få betydning for den fremtidige forskning inden for hele forskningsfeltet,« afslutter han.

Forskerne har pudset genomfri virus på en celle for at teste reaktionen. Cellekernen ses som blå felter, de gulgrønne pletter er alarmeringsenheder, der samles, fordi viruspartiklerne er brudt gennem cellens overflade. FOTO: CHRISTIAN HOLM

