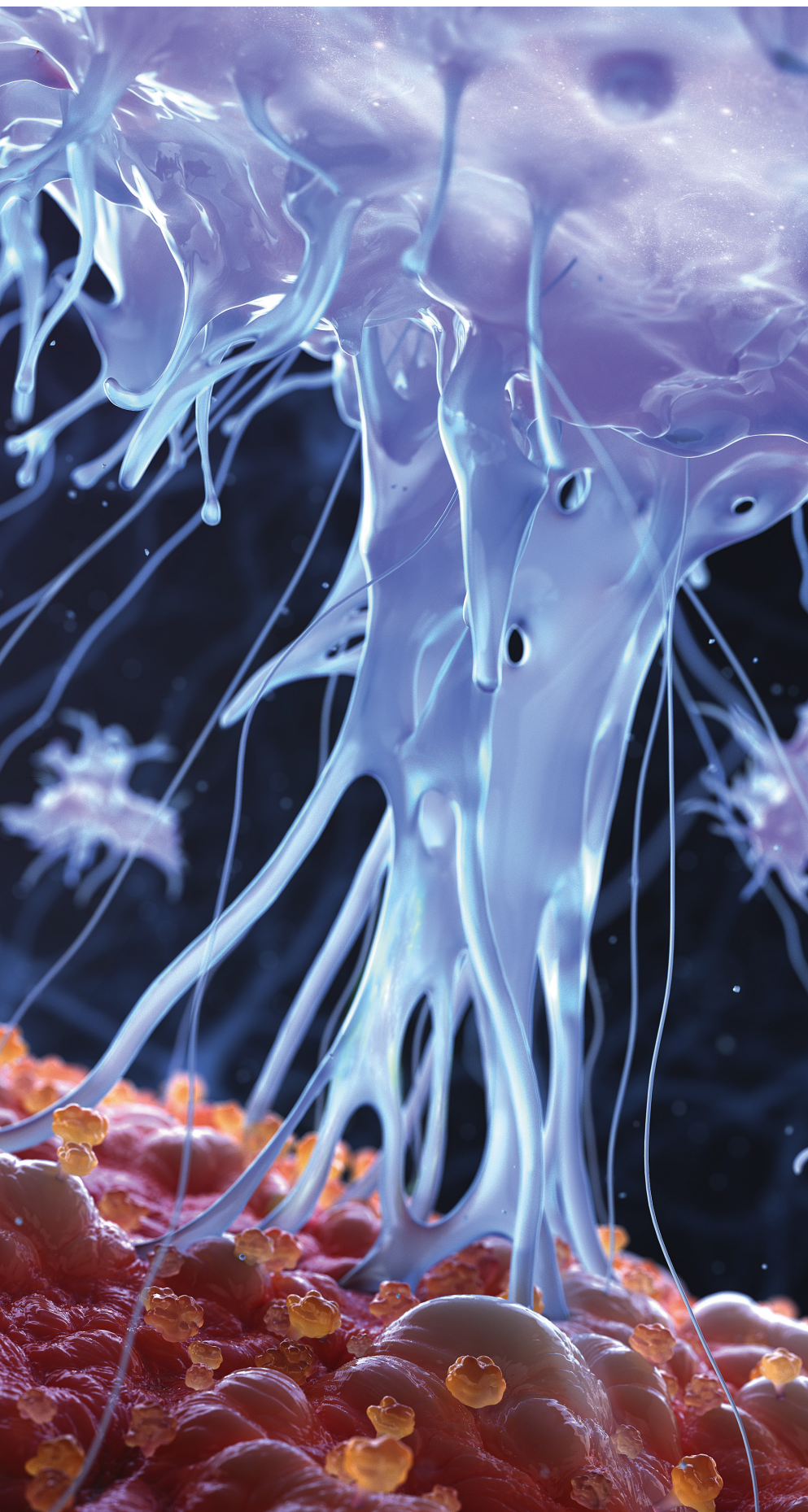


Stor variation i generna  
som kodar för människans

# T-cells- receptorer

Vår kunskap om människans arvs massa blir allt större tack vare snabbare och bättre metoder att sekvensera DNA. Ju fler personer som analyseras desto bättre förstår vi vilka regioner av arvs massan som uppvisar stor variation mellan olika personer. Professor **Gunilla Karlsson Hedestam** och hennes grupp på Karolinska Institutet visade nyligen att generna som kodar för T-cellernas antigen-receptorer uppvisar exceptionellt stor variation. Detta kan ha betydelse för att förstå orsaker till immunmedierade sjukdomar, till exempel inom neurologin.

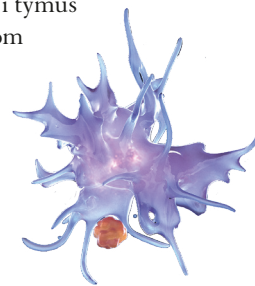




**Det har länge varit** känt att generna som kodar för vävnadstyper, så kallade Human Leucocyte Antigen (HLA)-molekyler är bland de mest varierande i människans arvs massa, och att vissa HLA varianter är kopplade till en ökad risk att utveckla autoimmuna sjukdomar.<sup>1</sup> HLA-molekyler presenterar peptider från främmande proteiner (antigener) till T-celler, ett avgörande steg för T-cellsaktivering. Variation i HLA-generna gör oss starkare som art eftersom det leder till ett bredare skydd mot infektioner på populationsnivå, med den kostnaden att vissa varianter medför en ökad risk för autoimmunitet på individnivå. Men det är inte bara HLA-gener som uppvisar stor variation mellan olika personer. I en artikel vi nyligen publicerade i tidskriften *Immunity* visade vi att det även finns en betydande variation i generna som kodar för människans T-cellsreceptorer.<sup>2</sup> Studien beskriver ett stort antal genvarianter som nu för första gången kartlagts, samt hur vanliga de är i olika populationsgrupper. Informationen är sammanställd i en databas som är fritt tillgänglig för forskarsamhället för att underlätta framtida studier om hur genetiska skillnader påverkar våra T-cellsvar. Tillsammans med HLA-typning kan typning av T-cellsreceptorgener ge ny kunskap om immunmedierade sjukdomar, inte minst inom neurologin.

#### DET ADAPTIVA IMMUNSYSTEMET

T-celler är vita blodkroppar vars huvuduppgift är att skydda oss mot främmande och skadliga ämnen som infektioner och cancer. De produceras från blodstamceller i benmärgen och genomgår sedan negativ selektion i tymus för att undanröja celler som reagerar på egenvävnad. De T-celler som överlever selektionen ansamlas sedan i lymfknotor och andra immunförsvarsorgan. Aktiverade T-celler kan också migrera in i vävnader där de finns kvar en lång tid i form av minnesceller.



Förutom T-celler hör också B-cellerna till vårt adaptiva immunsystem. Gemensamt för dessa celltyper är de har en unik antigenreceptor på sin yta, en T-



cellsreceptor eller en B-cellsreceptor. Trots att majoriteten av T- och B-celler som reagerar på egenvävnad elimineras genom immunsystemets toleransmekanismer är denna kontroll inte perfekt. Vissa personer utvecklar autoimmuna eller immunmedierade sjukdomar där det adaptiva immunförsvaret är felriktat. En ökad förståelse för vad B- och T-cellsreceptorerna känner igen vid dessa sjukdomstillstånd och varför de endast sker i vissa personer är därför ett viktigt forskningsområde.

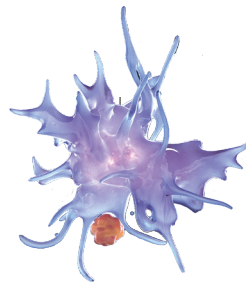
**HUR BILDAS ANTIGENRECEPTORER?**

Evolutionen har gett oss en genial lösning där varje enskild nybildad – eller naiv – T- eller B-cell uttrycker en unik antigenreceptor. Tillsammans utgör de en stor och varierad repertoar, en T- eller B-cellsrepertoar, som känner igen och reagerar på främmande antigener. Som nämnts är T-cellerna beroende av celler som visar upp främmande antigen med hjälp av HLA-molekyler. Det är därför rimligt att tänka sig att generna som kodar för HLA och de som kodar för T-cellsreceptorer har utvecklats i samspel under evolutionens gång.

Det var först under 1970-talet man började förstå genetiken bakom det

adaptiva immunsystemets antigenreceptorer. Man visste att T- och B-cellsrepertoarer kan bestå av miljontals olika receptorer i en och samma person, men man förstod inte hur detta fungerade eftersom det finns en begränsad plats i arvsmassan och det omöjliga kunde finnas en gen för varje antigenreceptor. Det måste alltså finnas ett undantag till tesen ”en gen=ett protein”. Efter enträgna undersökningar och stor idérikedom löste den japanske forskaren Susumo Tonegawa slutligen gåtan genom att studera hur antikroppar bildas. Han visade att B-cellsreceptorer kodas av hundratals gensegment, så kallade variabla (V), diversity (D) och joining (J) gener, som kombineras ihop på DNA-nivå när B-celler bildas. Detta ger ett stort antal möjliga VDJ-sekvenser som dessutom diversifieras ytterligare under själva rekombinationsprocessen genom en slumpvis process när VDJ-gensegmenten sammanfogas, så kallad junctional diversity [Figur 1]. Denna eleganta lösning gav Tonegawa Nobelpriset 1987.

Snart kunde man också visa att det

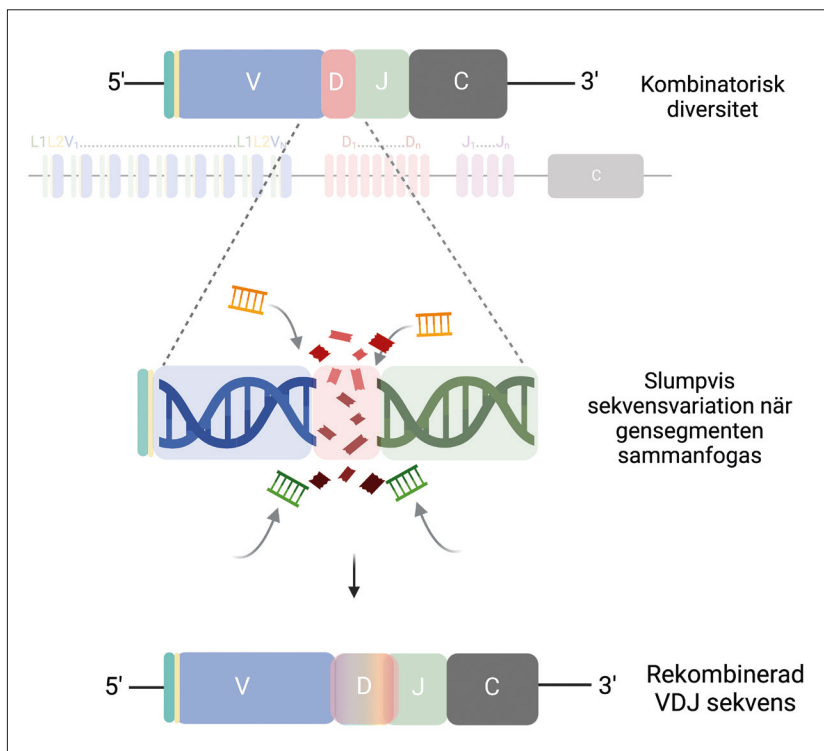


finns liknande regioner på andra kromosomer som kodar för T-celler- nas V-, D- och J-gener, och att samma kombinatoriska lösning, även här med junctional diversity, används för att producera T-cellsreceptorer. Evolutionsbiologiska studier har senare visat att detta finurliga system utvecklades redan för flera hundra miljoner år sedan. Sedan dess har V-, D- och J-generna duplicerats, muterat och anpassats efter olika djurarters livsmiljö och behov till de komplexa genregionerna människan och andra nutida däggdjursarter har i dag.

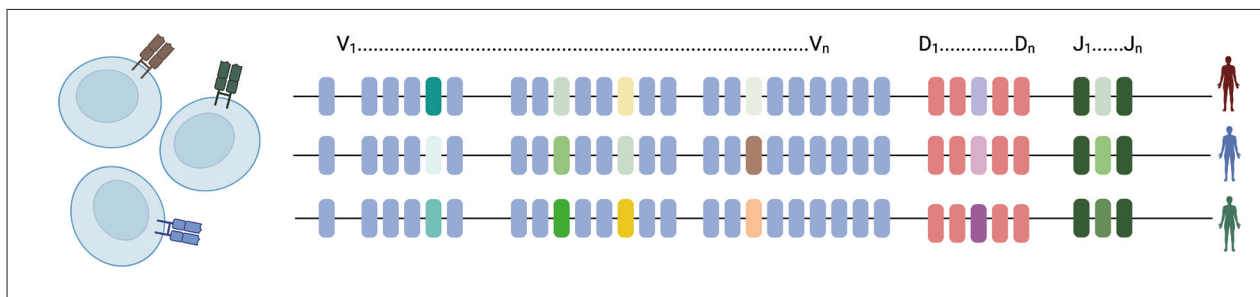
En utmaning med att sekvensbestämna genregionerna som kodar för T- och B-cellers V-, D-, och J-gener är att många av generna är mycket lika varandra. Det finns dessutom en stor mängd så kallade pseudogener som liknar de funktionella generna, men som har plockat upp mutationer som gjort dem icke-funktionella. Komplexa regioner av arvsmassan som dessa, som har många repetitiva sekvenser och varav endast vissa kodar för funktionella gener, gör att vanliga metoder för helgenomssekvensering inte fungerar för att sekvensera T- och B-celler- nas V-, D- och J-gener. Dessa regioner hör därför till de delar av vår arvs massa som vi haft en begränsad kännedom om, särskilt på populationsnivå, trots att det annars finns ett stort intresse runt T- och B-cellsimmunologi.

**VAD VISAR DEN NYA ARTIKELN?**

Genom nya tekniska lösningar för att sekvensbestämna T-cellsreceptorgener, som utvecklats av Dr. Martin Corcoran i samarbete med andra medlemmar i forskningsgruppen, kunde vi kartlägga variationen hos de icke-rekombinerade V-, D- och J-generna. Vi valde att utgå från flera olika populationsgrupper för att få en helhetsbild. Tidigare var nästan uteslutande alla kända genvarianter från européer. Vi inkluderade därför försökspersoner med härkomst från olika länder söder om Sahara i Afrika, liksom grupper av personer från södra Asien, östra Asien samt Europa, totalt sett 45 personer. Från dessa personer identifierade vi 175 nya T-cellsreceptorgenvarianter, vilket dubblerade antalet tidigare



**Figur 1.** Produktion av antigenreceptorer genom VDJ-rekombination. Illustration av doktorand Pradeepa Pushparaj, med verktyget BioRender.



Figur 2. V-, D- och J-generna uppvisar stor variation mellan individer. Illustration av doktorand Pradeepa Pushparaj, med verktyget BioRender.

” Vi förstod att det kunde vara ett tecken på att vi nedärvt genvarianter från våra nära släktingar, neandertalarna, eftersom de aldrig befann sig i Afrika utan endast i Europa och Asien.

kända varianter. Resultaten visade på en mycket större variation än man tidigare känt till med polymorfismer i flertalet V-, D- och J-gener, varav de flesta resulterade i kodande förändringar [Figur 2].

Vidare såg vi att många genvarianter endast återfanns hos afrikaner, vilket stämmer med den stora genetiska mångfalden man generellt ser hos människor med härkomst från södra Afrika. Vi såg också att vissa genvarianter endast återfanns hos européer och personer från södra och östra Asien, men inte hos afrikaner, ett mer oväntat resultat. Vi förstod att det kunde vara ett tecken på att vi nedärvt genvarianter från våra nära släktingar, neandertalarna, eftersom de aldrig befann sig i Afrika utan endast i Europa och Asien. När vi jämförde sekvenserna för dessa genvarianter med andra kända varianter av samma gener hos nutida människor och med neandertalargenomen som Svante Pääbos forskargrupp publicerat såg vi en perfekt match för vissa av de tidigare okända varianterna. Genom ett samarbete med Mattias Jakobssons grupp i Uppsala tillämpade vi en rad beräknings- och statistiska metoder för att säkerställa ursprunget av dessa varianter. Vi kunde definiera tre tidigare okända delar av vår arvs massa som nedärvt från neandertalare där T-cellsreceptorgener var belägna. Genvarianter som utvecklats hos en förhistorisk människoform återfinns med

andra ord hos dagens människor.

Det betyder att neandertalarnas förfäder, som utvandrade från Afrika hundratalsentals år innan *Homo sapiens* fanns, anpassade sig till de bistrare miljöerna och nya infektionssjukdomar som fanns utanför Afrika. När sedan *Homo sapiens* vandrade ut ur Afrika långt senare, för cirka 60.000 år sedan, träffade de sina bättre anpassade neandertalarsläktningar. Genom dessa möten har gener överförts varav de gener som gav en fördel finns kvar än i dag. Att detta skett för andra delar av vår arvs massa var känt tack vare Pääbo och hans samarbetspartners tidigare arbete. Vår studie visade att detta även gäller vårt adaptiva immunsvaret, det vill säga att genvarianter som utvecklats i en arkaisk människotyp nedärvt hos vissa av oss och bidrar till våra T-cellsreper-toarer.

En stor del av den genetiska variationen hos våra T-cellsreceptorgener är alltså ojämnt representerad i olika populationsgrupper. Eftersom vissa immunrelaterade sjukdomar är vanligare i vissa delar av världen belyser våra resultat att detta kan vara en viktig faktor att ta hänsyn till i studier som har som mål att identifiera genetiska riskfaktorer och deras biologiska konsekvenser.

#### VAD BETYDER FYNDEN FÖR MEDICINSK FORSKNING?

Variation hos HLA-gener har länge in-

kluderats i genetiska associationsstudier men man har tidigare inte kunnat integrera detta med T-cellsreceptorgenernas variation. Vår studie belyser vikten av att även ta hänsyn till denna. Det kan finnas underliggande genetiska anlag för sjukdomar som multipel skleros, myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom och narkolepsi som ännu inte kartlagts och där T-cellsvar och dess genetiska variation kan vara involverad. I vissa fall kan en infektion vara en utlösande faktor för sådana sjukdomar, vilket ytterligare pekar på en roll för adaptiva immunsvaret. Kartläggning av genetiska varianter som har potentiell sjukdomskoppling ger nya möjligheter att förstå dessa sjukdomar med mål att utveckla kompletterande behandlingsformer och identifiera personer med ökad riskprofil.



GUNILLA B. KARLSSON HEDESTAM

Professor vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska Institutet  
[gunilla.karlsson@ki.se](mailto:gunilla.karlsson@ki.se)  
[hedestam@ki.se](mailto:hedestam@ki.se)

Forskningen som beskrivs i artikeln har finansierats av ett anslag från Vetenskapsrådet (2017-00968) och en ERC Advanced Grant (788016).

#### Referenser

1. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18(5):325-339.
2. Corcoran M, Chernyshev M, Mandolesi M, Kaduk M, Narang S, Ye K, Sundling C, Färnert A, Kreslavsky T, Bernhardsson C, Larena M, Jakobsson M and Karlsson Hedestam GB. Archaic humans have contributed to large-scale variation in modern human T cell receptor genes. *Immunity* 2023; 56(3):635-652.e6.