

Frá jaðarfyrirbæri til byltingar í meðferð

Færeysk-danski prófessorinn Peter Garred hefur fylgst með umbreytingu komplementkerfisins af eigin raun. Í lok janúar var hann fyrirlesari á málþingi sem haldið var til heiðurs íslenska ónæmisfræðingnum Kristjáni Erlendssyni. *Læknablaðið* ræddi við Peter af því tilefni

■■■ Olga Björt Þórðardóttir

„Hvernig er veðrið hjá ykkur núna?“ spurði Peter blaðamanninn snemma í fjarviðtalinu frá Kaupmannahöfn, þar sem hann býr og starfar. Spurningin var sprottin af óvenju mikilli snjókomu sem hafði raskað samgöngum og daglegu lífi þar. Á sama tíma nutu Íslendingar óvenjulegrar blíðu. Peter var nýkominn úr stuttri en viðburðaríkri heimsókn og talaði hlýlega um dvölinu.

Þetta var ekki í fyrsta sinn sem hann heimsótti Ísland. Hann hefur persónuleg tengsl við landið. Sem unglingur vann hann á færeyskum togara sem stundaði veiðar við Ísland á tímum þorskastríðanna og í eitt skipti lögðu þeir að bryggju í Reykjavík. „Ég var bara háseti,“ rifjar hann upp. „Kaldur vindur, saltið í loftinu og endalaust haf. Ég held að maður læri seiglu á svona sumri. Þetta var ævintýri. Ég lærði mikið um lífið á sjónum. Ísland hefur átt sérstakan stað í huga mér síðan og ég hef komið hingað nokkrum sinnum aftur.“

Komplementkerfið og áhrif þess

Í meira en heila öld var komplementkerfið nokkurs konar neðanmálsgrein í ónæmisfræði – lífefnafræðilegt smáatriði sem aðeins örfáir sérfræðingar höfðu áhuga á. Í dag er staðan allt önnur. Tugir lyfja beinast nú að kerfinu, sjúkdómar sem áður voru lífshættulegir eru orðnir

meðhöndlanlegir og nýjar rannsóknir benda til þess að komplementkerfið komi við sögu í allt frá nýrnasjúkdómum til heilaþroska og geðraskana.

Peter er prófessor í klínískri ónæmisfræði við Rigshospitalet og Kaupmannahafnarháskóla. Ferill hans spannar rúmlega tvo áratugi í grunnrannsóknum, erfðafræði, þróun mótefna og klínískri yfirfærslu rannsókna. Að hans mati hefur þróunin verið nær ótrúleg. „Þegar ég byrjaði var komplement að mestu leyti fræðileg forvitni,“ segir hann. „Það var talið annaðhvort ruglingslegt eða óviðkomandi. Nú höfum við markviss líftækniyf sem bjarga mannslífum með því að hamla kerfið á mismunandi stigum.“

Sjaldgæfur sjúkdómur sem breytti öllu

Peter rekur upphaf nútíma tímabils í komplementrannsóknum til ársins 2007, þegar fyrsta sértæka komplementhemjandi lyfið var samþykkt til meðferðar á sjaldgæfa blóðsjúkdómnum köstótt næturblóðrauðamiga (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*). „Það var vendipunkturinn,“ segir hann. „Skyndilega höfðum við sönnun þess að hægt væri að breyta gangi alvarlegs sjúkdóms með því að beina meðferð beint að komplementkerfinu. Þetta var ekki lengur bara kenning.“

Síðan þá hefur sviðið vaxið hratt. Í dag eru til samþykkt lyf við nýrnasjúkdómum, sjálfsöfnæmissjúkdómum og bólgusjúkdómum sem eiga það sameiginlegt að ofvirkni eða stjórnsleysi í komplementkerfinu á þátt í sjúkdómsferlinu. „Það kom okkur öllum á óvart hversu víða kerfið á í hlut,“ bætir hann við. „Við höldum að það tengdist fyrst og fremst sýkingum og blóðrofi. Nú vitum við að það snertir nánast hvert einasta líffæra-kerfi, jafnvel innan frumna.“

Tilviljun sem mótaði feril

Þegar hann er spurður hvernig hann sjálfur rataði inn á þetta svið brosir hann. Sagan hófst nánast fyrir tilviljun. Doktorsverkefni hans í Ósló snerist um C3-próteinið og mótefni gegn virkjaðri mynd þess. Á þeim tíma þurftu doktorsnemar í Noregi að halda fyrirlestra til að öðlast rétt til kennslu við háskóla. Skömmu fyrir einn slíkan fyrirlestur birtist grein um nýtt prótein í lektínferli komplementkerfisins.

„Mér fannst einfaldlega að það gæti haft áhrif á andmælendur,“ segir Peter og hlær. „Svo ég las mig til og fjallaði um þetta í fyrirlestrinum. Þar hófst þetta. Ég vildi bara vera vel undirbúinn. Svo varð þetta ævistarf mitt. Stundum mótast ferill af einni grein sem maður les.“

Síðar flutti hann til Danmerkur og

*Prófessor Peter Garred sérfræðingur
í klínískri ónæmisfræði, hélt fyrirlestur á mál-
þingi til heiðurs Kristjáni Erlendssyni í Hringisal
Landspítala Hringbraut.
Ljósmynd Ásvaldur Kristjánsson.*



tók við stöðu þar sem hann rannsakaði erfðafræði ónæmissvars. Þar hóf hann þróun mælinga á mannósabindandi lektíni og skyldum sameindum. „Við fórum að raðgreina gen og áttuðum okkur á því að breytileikinn var miklu meiri en fólk hafði haldið. Sumir höfðu stökkbreytingar sem eyðilögðu próteinið, aðrir breytingar sem stýrðu tjáningu þess. Þetta var heill nýr heimur sem enginn hafði kortlagt.“ Í greinar hópsins var mikið vitnað og þær lögðu grunn að nýju undirsviði innan komplementrannsókna.

Frá rannsóknarstofu til sjúklings

Í dag starfar Peter bæði á rannsóknarstofu og í klínísku starfi. Hann sér gríðarleg tækifæri en einnig raunverulegar hindranir. „Stærsta áskorunin er alltaf að yfirfæra líffræðina í meðferð,“ segir hann. „Dýratílaunir eru eitt. Klínískar rannsóknir eru annað. Þetta er dýrt, tekur tíma og krefst samstarfs við iðnað.“ Samt telur hann að tækifærin vegi þyngra en erfiðleikarnir, sérstaklega í alvarlegu bólguástandi eins og blóðsýkingu, áverkum, brunasárum og fylgkvillum skurðaðgerða. „Í slíkum aðstæðum fer komplementkerfið á yfirsnúning og getur sjálft valdið vefjaskemmdum. Ef okkur tekst að stilla kerfið af, gætum við bjargað líffærum og mannlífum.“

Nýrnasjúkdómar séu annað svið þar sem árangur sést nú þegar. „Við erum að sjá sjúklinga sem áður hefðu þróað með sér nýrnabilun lifa nú eðlilegu lífi.“

Breytt sýn á ónæmiskerfið

Peter segir að sjálf hugmyndin um ónæmiskerfið hafi breyst á starfsferli hans. Gamla skiptingin í ósérhæft og sérhæft ónæmi virðist nú of einföld. „Við sjáum að komplement talar við allt,“ útskýrir hann. „Blóðstorkukerfið,



*Sigurveig Þ. Sigurðardóttir fundarstjóri málþingsins býður Peter Garred í pontu.
Ljósmynd/HÁS*

efnaskipti frumna og jafnvel orkustjórnun T-frumna. Þetta er ekki lengur bara varnarkerfi. Þetta er stjórnunarnet.“ Hann lýsir því sem „tvíeggja sverði“. Rétt stillt verji það gegn sýkingum. Ofvirkt eða stjórnlaut valdi það skaða. „Lykillinn er jafnvægi. Það er það sem lyfin okkar reyna að ná.“

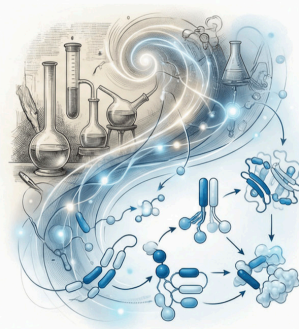
Óvænt hlutverk í heilanum

Kannski tengjast óvæntustu uppgötvunarhlutverki komplements í þroska og taugakerfi „Þetta kom algjörlega á óvart,“ segir hann. „Við komumst að því að komplementprótein merkja taugamót í heilanum sem á að fjarlægja. Kerfið hjálpar til við að móta heilann.“

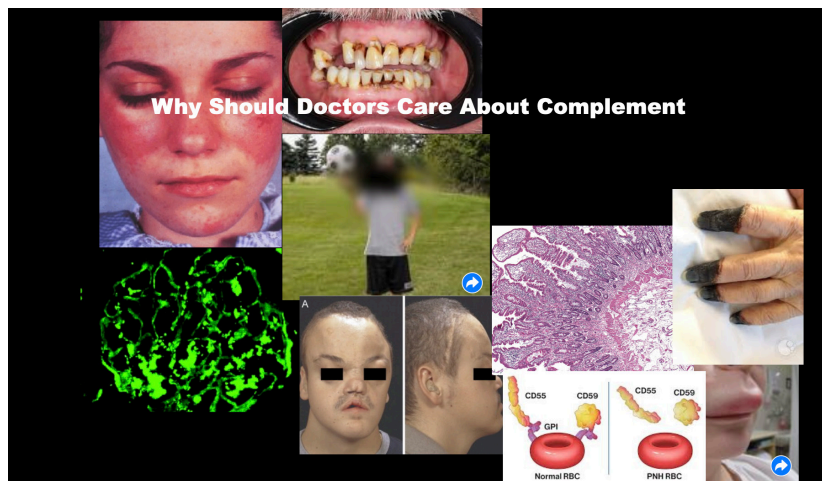
„Hlutverk mitt er að hjálpa fólki að vaxa. Ég nota stundum líkinguna við fugl sem lærir að fljúga. Þegar hann getur flogið sjálfur er starfi mínu lokið.“

The Complement System: Over 130 Years of Discovery

- 1890s Discovery: Jules Bordet identified a heat-labile serum factor that "complemented" antibodies in killing bacteria.
- Ancient Defense: One of the oldest immune components, evolutionarily conserved across vertebrates.
- Complex Network: Comprises >50 plasma and membrane-bound proteins in coordinated cascades.
- Bridge Function: Originally classified as innate immunity, now recognized as the bridge between innate and adaptive responses.
- Beyond Infection: Critical roles in tissue homeostasis, debris clearance, organ development, and synaptic pruning.



Saga komplementkerfisins er löng. Mynd úr fyrirlestri Peters Garred.



Ýmsar birtingarmyndir sjúkóma vegna röskunar í komplimentkerfinu. Mynd úr fyrirlestri Peters Garred.

Ójafnvægi gæti tengst Alzheimer-sjúkdómi, MS-sjúkdómi og jafnvel geðröskunum. „Ég hefði aldrei ímyndað mér að ónæmisfræði myndi tengjast geðlækningum þegar ég var ungur rannsakandi.“

Kennarinn

Þrátt fyrir mikla rannsóknarvinnu talar Peter hlýlega um kennslu. „Ég verð enn spennur þegar ég geng inn á rannsóknarstofuna og sé ný gögn,“ viður-

kennir hann. „Það er næstum barnaleg tilfinning. Hvað uppgötvuðum við í gær?“

Sama gildir um kennslustofuna. „Þegar nemandi spyr góðrar spurningar veit maður að eitthvað hefur kviknað. Það heldur mér gangandi.“ Hann leiðir stóran hóp ungra vísindamanna og leggur áherslu á sjálfstæði. „Hlutverk mitt er að hjálpa fólki að vaxa. Ég nota stundum líkinguna við fugl sem lærir að fljúga. Þegar hann getur flogið sjálfur er starfi mínu lokið.“ Að sjá nemendur verða

sjálfstæða rannsakendur er, að hans sögn, ein ánægjulegasta reynsla starfsferilsins. „Það er miklu verðmætara en að birta eina grein í viðbót.“

Arfleifð Kristjáns

Málþingið þar sem Peter flutti fyrirlestur var haldið til heiðurs Kristjáni Erlendsyni, sem hann telur hafa haft alþjóðlega þýðingu. Fyrirlestur hans bar heitið „The Complement System: A Therapeutic Target for Immunological Disorders“ og rakti ferðalag kerfisins „frá áhugaverðri lífefnafræðilegri forvitni til raunverulegs meðferðarmarkmiðs.“ Hann rifjar upp rannsóknir sem sýndu að með því að hafa áhrif á komplementkerfið mætti bæta horfur í sjálfsöfnæmissjúkdómum.

„Þessar rannsóknir lögðu grunninn að því sem við gerum í dag,“ segir hann. „Þær sýndu að komplement var ekki bara líffræðileg forvitni heldur raunverulegt meðferðarmarkmið.“

Ráð til ungra lækna

Peter hefur skýr ráð til ungra lækna og rannsakenda sem íhuga sérnám í ónæmisfræði. Sviðið vex hratt og verður sífellt mikilvægara í mörgum greinum læknisfræðinnar. „Þú þarft ekki að verða eingöngu ónæmisfræðingur. Þekking á ónæmiskerfinu nýtist í taugalækningum, skurðlækningum, gjörgæslu, nýrnalækningum. Þetta er grundvallarkerfi líkamans.“

„Við komumst að því að komplementprótein merkja taugamót í heilanum sem á að fjarlægja. Kerfið hjálpar til við að móta heilann.“