

Identifiering av de antigenspecifika T-celler som driver multipel skleros

Projektets mål - För att förstå hur immunsystemet skadar hjärnan vid multipel skleros

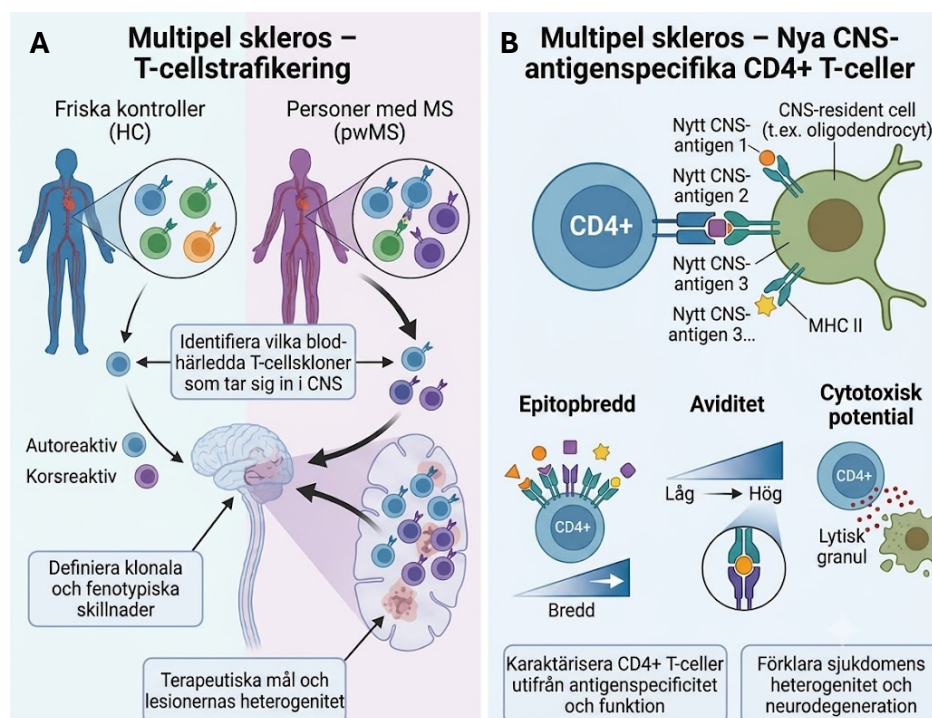
Relevans för to patienter

Detta projekt syftar till att identifiera de specifika immunceller som driver skador vid MS och att avgöra om de når centrala nervsystemet. Detta kan bidra till att förklara varför sjukdomsaktivitet, progression och behandlingssvar varierar så mycket mellan patienter. På kort sikt kommer detta att förbättra hur kliniker förstår och följer upp enskilda patienter. På lång sikt kan identifieringen av immunsignaturer kopplade till sjukdomsaktivitet möjliggöra tidigare diagnos, mer individanpassade behandlingsval och bättre timing av behandlingar. Det kan också bidra till utvecklingen av riktade terapier som stoppar skadliga immunreaktioner utan att brett hämma immunsystemet.

Projekt beskrivning

Multipel skleros (MS) är en allvarlig sjukdom som drabbar hjärnan och nervsystemet. Dagens behandlingar kan minska skov, men de stoppar inte den långsamma nedbrytningen av nervsystemet. I vår senaste forskning (publicerad i Cell, Thomas et al. 2026)¹ har vi visat hur vissa immunceller, så kallade T-celler – som normalt skyddar kroppen mot infektioner – i stället felaktigt angriper hjärnans egna proteiner vid MS och orsakar inflammation.

Vi vill nu förstå hur dessa skadliga T-celler tar sig in i hjärnan och vad de känner igen där. Den kunskapen kan på sikt leda till tidigare diagnos och mer träffsäkra behandlingar.



Figur 1. Identifiering av autoreaktiva T-celler som driver neuroinflammation. A) Delmål 1 syftar till att kartlägga vilka hjärnreaktiva T-celler som tar sig in i centrala nervsystemet vid MS. **B)** Delmål 2 kommer att upptäcka och karakterisera nya autoreaktiva T-cellsvar i CNS vid MS med hjälp av en känslig antigen-bead-plattform.

Projektet bygger på en central hypotes:

- att skadliga T-celler som känner igen hjärnans egna proteiner finns i blodet hos personer med MS. Vi vill undersöka om samma celler även finns i ryggvätskan (cerebrospinalvätskan), vilket skulle visa att de når centrala nervsystemet där de kan orsaka inflammation.

För att undersöka detta använder vi en metod som utvecklats i vårt laboratorium: små magnetiska partiklar ("kuler") som bär delar av mänskliga proteiner. När vi blandar patienters immunceller med

dessas kan vi se vilka proteiner T-cellerna reagerar mot. Att identifiera sådana mål är tekniskt mycket svårt, men vår metod gör det möjligt att testa ett stort antal proteiner på ett effektivt sätt.

Projektet består av två delar:

Delmål 1: Vi analyserar T-celler från både blod och ryggvätska hos personer med MS. Vi identifierar de celler som reagerar mot specifika hjärnproteiner och undersöker deras egenskaper, inklusive hur inflammatoriska de är. På så vis kan vi spåra enskilda T-celler från blodet in i nervsystemet och avgöra om de är skadliga.

Delmål 2: Vi testar 214 olika hjärnproteiner för att se vilka som angrips av T-celler. De mest lovande resultaten undersöks vidare för att förstå exakt vilka delar av proteinerna som känns igen, hur stark reaktionen är och om T-cellerna kan skada celler – vilket tyder på att de också kan göra det i hjärnan.

Projektet förväntas ge direkt bevis för att dessa felriktade T-celler tar sig in i nervsystemet vid MS och kan bidra till skada. Det kommer också att bredda kunskapen om vilka proteiner som angrips.

Dessa resultat är viktiga eftersom de kan leda till nya biomarkörer för tidigare diagnos och bättre indelning av patienter, vilket i sin tur kan förbättra val av behandling. På längre sikt kan kunskapen användas för att utveckla mer individanpassade terapier som riktar sig specifikt mot de skadliga immunsvaren, utan att slå ut hela immunförsvaret.

Ju tidigare vi kan upptäcka dessa skadliga T-celler – och ju bättre vi förstår vad de angriper – desto större är möjligheten att stoppa sjukdomen innan bestående skador uppstår.

Etiskt godkännande för studien finns på plats.

Användning av medel

Ett bidrag från Neurofonden kommer att finansiera viktiga reagenser för enskild-cellsanalyser och screening av antigen-specifika T-cellsresponser. Detta möjliggör en uppskalning av projektet, där vi i Delmål 1 kan analysera fler antigen-specifika T-celler från blod och ryggvätska, och i Delmål 2 kan validera och fördjupa studier av nya autoantigener.

Genom denna finansiering kan vi identifiera sjukdomsdrivande immunsvar och bättre förstå hur skadliga T-celler tar sig in i centrala nervsystemet vid MS. Resultaten förväntas bidra till ökad förståelse av sjukdomens variation mellan patienter och på sikt möjliggöra tidigare diagnos, mer individanpassad behandling och utveckling av riktade terapier för personer med MS.

Användning av tidigare medel

Jag vill rikta ett stort tack till Neuro Stockholm för deras generösa stöd under 2023. Dessa medel möjliggjorde experiment som framgångsrikt identifierade korsreaktiva T-celler mot EBV EBNA1 och ANO2 hos personer med MS. Arbetet har nyligen publicerats i den vetenskapliga tidskriften **Cell**¹, och vi kommer nu att bygga vidare på dessa lovande initiala resultat för att bättre förstå hur MS utvecklas hos vissa patienter.

Referenser

1. Thomas, O. G. *et al.* Anoctamin-2-specific T cells link Epstein-Barr virus to multiple sclerosis. *Cell* 189, 585-602.e38 (2026).