

Semaforin visar vägen för både axon och dendrit

För att nervcellen ska kunna sam-verka med andra celler måste dess utskott ledas i rätt riktning. Hittills har många olika ämnen visat sig vara viktiga för att leda axon rätt, men för första gången visar nu Anirvan Ghosh och medarbetare vid John Hopkinsuniversitetet i Baltimore hur proteinet semaforin 3A leder både axon och dendrit åt rätt håll – och samtidigt i motsatta riktningar.

– Precis som när två personer på var sin sida av ett övergångsställe ser den gröna gubben, får också båda cellutskotten samma signal. Och i båda fallen ger signalen upphov till rörelse i motsatt riktning, förklarar Anirvan Ghosh.

Pyramidceller är den vanligast förekommande celltypen i kortext och de kan förmedla signaler långa sträckor, som mellan kortext och ryggraden där de styr rörelser. Hjärnbarken består av sex lager som numreras utifrån och in och forskarna studerade hur pyramidceller i skivor av muskortext växte under olika betingelser. Dendriterna sträckte sig alltid uppåt i lagren medan axonen istället sökte sig nedåt. Skillnaden berodde på att mängden semaforin ökar närmare kortextytan.

Forskarna försökte då lista ut vad som gör att axon och dendrit reagerar

så olika på samma ämne. Det visade sig att mängden lösligt guanilatcyklas, som producerar cGMP, var ojämnt fördelat i pyramidcellernas utskott. Det fanns mest av enzymet i cellens dendrit och minst i axonet. Denna polarisering sker under cellens utveckling. Då gör den yttre semaforingradienten att

Proteinet semaforin 3A leder både axon och dendrit åt rätt håll – och samtidigt i motsatta riktningar. Liksom den gröna gubben, signalen som sätter människor i rörelse – samtidigt – men i motsatta riktningar.

cellens inre cGMP-gradient ställer in sig så att den del av pyramidcellen som ligger uppåt mot kortext yta också producerar mer cGMP.

I nya försök testas nu hypotesen genom att individuella celler från kortext odlas in vitro där de utsätts för konstgjorda gradienter av semaforin.

Vissa former av mental retardation orsakas av att neuronens dendrit växer åt fel håll och Anirvan Ghosh hoppas att kartläggningen av människors arvsmassa ska kunna hjälpa forskarna att förstå varför.

– Vi kan då se om dessa personer exempelvis har någon mutation i någon av de gener som kodar för något semaforin. Och i framtiden kan kanske också denna typ av defekter korrigeras, säger han.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se

Nature 2000;404:567-73.

Modifierade fibroblaster ger artificiell immunitet

Att på konstgjord väg skapa ett riktat immunologiskt svar mot tumörer är ett möjligt sätt att behandla cancer. Men det har visat sig vara svår genomförbart, delvis beroende på att sådan behandling kräver odling av patientens antigenpresenterande celler – något som hittills varit mycket arbetskrävande.

Nu visar Michel Sadelain och Jean-Baptiste Latouche vid Sloan-Ketterings cancerinstitut i New York att modifierade musfibroblaster kan aktivera humana T-celler in vitro.

– Det var en glad överraskning att de kunde aktivera T-cellerna och dessutom gjorde det lika bra som dendritiska celler, säger Michel Sadelain.

Normalt aktiveras cytotoxiska T-celler när antigenpresenterande celler visar upp ett komplex på sin yta bestående av HLA och en kortare peptidbit från exempelvis en bakterie. Cytotoxiska T-

celler känner igen komplexet och initierar en kaskad av händelser som syftar till att de invaderande bakterierna bryts ned. Men för att få ett riktat svar som angriper just tumörceller krävs att T-celler aktiveras med tumörspecifika peptider.

Forskarna lät lättodlade musfibroblaster uttrycka humant HLA tillsammans med andra associerade proteiner, som B7.1, LFA-3 och adhesionsmolekylen ICAM-1. Dessutom producerade de modifierade fibroblasterna korta peptider som presenterades på ytan tillsammans med HLA. Peptiderna var specifika för malignt melanom och influensavirus. Peptiderna lokaliserades till cellens endoplasmatiske retikulum, där de kombinerades med nyproducerade HLA-molekyler. Därefter exponerades hela komplexet på fibroblastens yta. Allt främmande genetiskt material introducerades i fibroblasterna med hjälp

av retrovirala vektorer. När blod från friska försökspersoner blandades med artificiella antigenpresenterande celler aktiverades de cytotoxiska T-cellerna.

I dessa experiment uttryckte fibroblasterna HLA-varianten 2.1 som ca 40 procent av den vita befolkningen bär på. Men Michel Sadelain poängterar att det är enkelt att få cellerna att uttrycka även andra HLA-typer så att de passar ett bredare spektrum av potentiella patienter. I framtiden kan förhoppningsvis artificiellt inducerad immunitet riktas mot tumörer.

– Men framförallt har vi nu ett bra system där vi experimentellt kan studera exakt hur T-cellsaktivering sker, säger han.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se

Nature Biotechnology 2000;18:405-9.