

Göran Gustavssonpriset i medicin från Kungliga vetenskapsakademien tilldelades 2024 **Anna Överby Wernstedt**, professor vid institutionen för klinisk mikrobiologi vid Umeå Universitet, för ”bidrag till förståelsen av molekylära mekanismer bakom viral tropism i mänskliga infektionssjukdomar”. Här berättar Anna själv om forskningen bakom upptäckterna, som ledde fram till priset.

Göran Gustavsson- priset i medicin tilldelas forskning om virusinfektioner i hjärnan

Jag har genom åren undersökt samspillet mellan TBE-viruset, fästingburen encefalitvirus och värdcellen, med ett speciellt fokus på hjärnan. Genom dessa studier har man fått en djupare förståelse för hur det tidiga immunsvaret inne i cellerna begränsar infektionen i specifika delar av hjärnan. Vi har även sett hur samspillet mellan olika hjärnceller och de infiltrerande immuncellerna är helt avgörande för hur virusinfektionen sprider sig i hjärnan.

Min forskargrupp har under lång tid arbetat med att utveckla ny metodologi samt att sammanföra tekniker från andra områden och applicera dem på relevanta frågor så som virusinfektion i hjärnan. Vi publicerade nyligen en studie där vi kombinerar helhjärneavbildning med MRI för att i detalj kunna studera virustropism i musmodellen.¹ För att sedan förstå de skillnader

som vi hittade i möss som saknar delar av det tidiga immunsvaret så analyserade vi cellernas respons med singelcell sekvenseringsteknologi. Baserat på dessa resultat kan vi med säkerhet säga att den inflammatoriska miljön samt samspillet mellan olika celler i hjärnan är till stor del avgörande för hur mottagliga cellerna är för virusinfektion¹.

Cellkultursystem

Traditionellt sett så studerar man ofta virusinfektioner i olika typer av cellkultursystem, till exempel cancer-celler, primärceller eller celler differentierade från stamceller. Vad som blir mer och mer uppenbart är att samspillet mellan olika typer av celler och den tredimensionella arkitekturen i vävnad spelar en viktig roll för att avgöra vilka celler som blir infekterade och hur





”Att bli tilldelad detta pris är en oerhörd ära och en fantastisk känsla. Det är ett kvitto på att den forskning som vi bedriver är både spännande och relevant,” säger Anna Överby Wernstedt.

Foto: MATTIAS PETTERSSON

de i sin tur svarar på infektionen. Ett exempel på detta är att TBE-virus växer mycket bra i glioblastomaceller (U87-MG) vilka används som ett modellsystem för humana astrocyter.² Dessa cancerceller uppreglerar inte typ I interferoner, vilket är cellens första antivirala respons som förhindrar virusförökning. Om man däremot använder primära astrocyter från mus eller differentierade co-kulturer från humana stamceller så är dessa mycket resistent mot TBE-virusinfektion.^{3,4} Denna resistens beror till stor del på den snabba uppregleringen och uttrycket av typ I interferoner i de primära cellerna. Dessutom uttrycker cancercellerna (U87-MG) mycket mindre av vissa viktiga signalmolekyler som har till uppgift att upptäcka virusinfektion och hjälpa cellen att uppreglera det antivirala svaret så som RIG-I och MAVS jämfört med primära astrocyter

(Human proteinatlas). U87-MG uttrycker även högre nivåer av negativa regulatorer såsom UPS18 som dämpar interferon responsen. Detta exempel visar att även om cancerceller är lätta att hantera och växa så är de inte så optimala att använda som modell om man vill förstå hur celler svarar på virusinfektion.

Unika signaler

Vi visade för ganska många år sedan att primära astrocyter från möss som saknar interferon alfa receptorn (IFNAR), in vitro, är känsliga och infekteras väl av TBE-virus.⁴ Vi blev därför förvånade av att se att det inte stämde överens in vivo i musmodellen. Vi kunde inte finna virus i astrocyter varken i vildtypsmöss eller i de möss som saknade interferonsvari. För att förstå detta bättre så jämförde vi genuttrycksnivåer hos astrocyter



TBE-virus växer mycket bra i glioblastomaceller (U87-MG) vilka används som ett modellsystem för humana astrocyter.

isolerade från mushjärnor med primärceller från cellkultur. Där såg vi att när astrocyterna växer i monokultur så ändras cellernas grundnivåuttryck, och det var en stor skillnad mellan celler som kom från vildtypsmöss och de som saknade IFNAR, de senare uttryckte mycket lägre nivåer av antivirala gener.⁴ Vad som är intressant är att det grundläggande genuttrycket i astrocyter som kommer finns i mushjärnan från dessa olika musstamar inte skiljer sig åt¹. Vi vet inte varför det är så stor skillnad men den största skillnaden är att de primära cellerna har mognat utan andra celler och den tredimensionella miljön. När vi istället fokuserar på vilken respons celler i hjärnan har vid infektion så ser vi att även om astrocyter och mikroglia inte blir infekterade i mushjärnan så är responsen hos dessa celler mycket starkare i hjärnan jämfört med i primära cellkulturer.⁵ Detta beror nog mycket på de unika signaler astrocyter och mikroglia får från andra hjärnbaserade och infiltrerande celler.

Nya metoder och tekniker

Sammantaget, har vi under dessa år verkligen förstått att vi behöver utveckla nya metoder för att kunna studera virus-värdinteraktioner i organismen och inte i cancerceller. Nu ser vi fram emot att fortsätta att applicera dessa nya tekniker för att förstå hur TBE-virus får tillträde in till hjärnan och hur vi i så fall i framtiden kan förhindra det. Förstå vad som bidrar till att bestämma vilka celler som är infekterade och varför. Klargöra när och vilken typ av inflammation som triggas igång i

hjärnan efter infektion, både den som är bra och bidrar till att förhindra spridning och sjukdom samt karakterisera inflammation som är skadlig. Eftersom upp till 50% av TBE-patienterna inte blir fullt återställda så är det otroligt viktigt att förstå de inflammatoriska processer som kan ligga till grund för de långsiktiga konsekvenserna av infektionen. Vi jobbar också på att förstå sjukdomsmekanismerna för TBE för att utveckla robusta djurmodeller där vi kan testa nya interventioner med specifika och mätbara utfallsmått på behandlingseffektivitet.



Text ANNA ÖVERBY WERNSTEDT

Professor, Institutionen för klinisk mikrobiologi, Umeå Universitet; Biträdande Föreståndare (Deputy Director) vid Laboratoriet för Molekylär infektionsmedicin (MIMS), Umeå Universitet
anna.overby@umu.se

Referenser

1. Chotiwan, N. et al. Type I interferon shapes brain distribution and tropism of tick-borne flavivirus. *Nat Commun* 14, 2007 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37698-0>
2. Hoornweg, T. E. et al. Rescue and in vitro characterization of a divergent TBEV-Eu strain from the Netherlands. *Sci Rep* 13, 2872 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29075-0>
3. Fares, M. et al. Pathological modeling of TBEV infection reveals differential innate immune responses in human neurons and astrocytes that correlate with their susceptibility to infection. *J Neuroinflammation* 17, 76 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01756-x>
4. Lindqvist, R. et al. Fast type I interferon response protects astrocytes from flavivirus infection and virus-induced cytopathic effects. *J Neuroinflammation* 13, 277 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0748-7>
5. Rosendal, E., Lindqvist, R., Chotiwan, N., Henriksson, J. & Överby, A. K. Transcriptional Response to Tick-Borne Flavivirus Infection in Neurons, Astrocytes and Microglia In Vivo and In Vitro. *Viruses* 16, 1327 (2024).