

Immunologi vid övervikt och fettlever

Forskargrupp: Björkström, Institutionen för Medicin Huddinge, Karolinska Institutet

Hemsida: <https://ki.se/en/medh/niklas-bjorkstrom-group>



Niklas Björkström, MD PhD, docent i immunologi

Niklas.bjorkstrom@ki.se

Vår forskningsgrupp studerar immunförsvaret och hur det påverkas av övervikt. Övervikt är associerat till allvarliga tillstånd som cancer och diabetes och vi vill öka förståelsen för hur immunförsvaret är involverat i dessa processer och om man kan använda immunförsvaret för att bota dessa sjukdomar.

Vi fokuserar på natural killer (NK) celler, en typ av immuncell som är viktig för att bekämpa infektioner och för att skydda kroppen från att utveckla cancer. Eftersom övervikt är kopplat till en ökad risk att utveckla vissa typer av cancer vill vi studera om dessa celler påverkas negativt av övervikt, vilket minskar dess möjlighet att skydda individen från cancer.

Vi har två större projekt; ett som fokuserar på NK celler i levern och ett som fokuserar på NK celler i fettväv. Levern är särskilt utsatt vid övervikt och hos många överviktiga individer uppkommer en inflammation i levern. Som patient märker man inte detta själv men under tid utvecklas ärrvävnad i levern som i värsta fall kan leda till leversvikt eller cancer i levern. I musstudier har NK celler varit viktiga för att skydda levern mot både cancer och utveckling av ärrvävnad men väldigt lite är känt kring hur det ser ut i människor. Vi driver därför projekt tillsammans med gastroenterologerna på Karolinska Universitetssjukhuset samt med kirurger på Ersta och Danderyds sjukhus för att studera NK celler i levern hos patienter med leverinflammation som genomgår överviktskirurgi. Genom dessa samarbeten får vi tillgång till blod och leverbiopsier vilket gör det möjligt att studera NK celler hos dessa patienter. Våra resultat tyder på att NK celler hos dessa patienter har en bibehållen funktion när vi tar ut dem och stimulerar dem med cancerceller men att patienterna har låga nivåer av NK cell-stimulerande proteiner i blodet, vilket kan vara viktigt för NK cellernas funktion inuti kroppen. Detta är inte känt sedan tidigare och vi arbetar nu vidare för att få en bättre förståelse för hur detta påverkar patienter med leverinflammation.

Vårt andra projekt fokuserar på NK celler i fettväv. Väldigt lite är känt om NK celler i just fettväv jämfört med vad man vet om NK celler i andra organ, som levern och livmodern. De senaste åren har flera artiklar publicerats som har visat att NK celler är viktiga för utveckling av diabetes och insulinresistens vid övervikt men alla dessa artiklar har varit utförda i möss.

Immunförsvaret hos mus och människa skiljer sig mycket åt och det saknas fortfarande kunskap om hur NK celler spelar in vid utveckling av typ 2 diabetes i människor. Vi försöker svara på den frågan genom att samarbeta med en grupp vid Universitetet i Bergen i Norge som är specialiserade på fettväv. Tillsammans har vi påbörjat ett projekt för att karakterisera NK celler från fettväv hos överviktiga patienter. Vi kan se att NK cellerna i fettväven skiljer sig mycket från vanliga NK celler som cirkulerar i blodet och vi kan också se att de ser annorlunda ut i fettväven jämfört med levern, även inom samma patient. I framtiden hoppas vi kunna utforska om det förekommer defekter i NK cell-funktion i fettväven hos de patienter som utvecklar insulinresistens jämfört med de patienter som förblir känsliga för insulin.

Sammanfattningsvis arbetar vår forskningsgrupp med att öka förståelsen kring hur immunförsvaret, speciellt NK celler, påverkas av övervikt och hur det spelar in för risken att utveckla komplikationer. Vi hoppas att den kunskapen i framtiden ska kunna användas för att minska risken för typ 2 diabetes samt risken för att utveckla cancer hos dessa patienter.

The role of immunology in obesity and fatty liver disease

Lab: Björkström, Institution for Medicine Huddinge, Karolinska Institutet

Homepage: <https://ki.se/en/medh/niklas-bjorkstrom-group>



Niklas Björkström, MD PhD, Associate Professor in Immunology

Niklas.bjorkstrom@ki.se

My research group studies the immune system and how it is affected by obesity. Obesity is associated with serious conditions such as cancer and diabetes and our group aims to increase the understanding of how the immune system is involved in these disease processes and if it is possible to target immune cells to cure these diseases.

Our focus is on natural killer (NK) cells, a subset of immune cells that is important in the defence against infection as well as in protection against cancer. Since obesity is associated to an increased risk of development of certain types of cancers, we want to study if these cells are negatively affected by obesity which would then lead to a decreased ability to protect the individual from cancer.

We have two major projects; one that focus on NK cells in the liver and one that focus on NK cells in adipose tissue. The liver is especially targeted by obesity and many obese individuals develop liver inflammation. The patient remains unaware but over time scar tissue can accumulate in the liver and, in worst case, lead to liver failure or liver cancer. In

experimental models, NK cells have been important in the protection against cancer and scar formation in the liver but the knowledge of how this translates to humans is very limited. We have therefore initiated a project with the gastroenterologists at Karolinska University Hospital, as well as at Ersta and Danderyds hospitals, to study NK cells in the liver of patients with liver inflammation that undergo weight-reduction surgery. Through these collaborations, we gain access to blood samples and liver biopsies that enables us to study the NK cells of these patients. Our results suggest that NK cells from these patients have a retained function when we extract them and stimulate them with cancer cells *in vitro* but that the patients have low levels of NK cell-stimulating proteins in the blood, which can affect NK cell function *in vivo*. These results are previously unknown and we are currently working on increasing our understanding of how this affect patients with liver inflammation.

Our second project focus on NK cells in adipose tissue. Very little is known of NK cells in adipose tissue compared to what is known of NK cells in other organs, such as liver and uterus. The last couple of years, several articles have been published that emphasize the importance of NK cells in the development of diabetes and insulin resistance in obesity but all of these studies have been performed in mice. The immune system in mice and humans differ substantially and there is still a lack of knowledge of the role of NK cells in the development of type 2 diabetes in humans. To answer this question, we are collaborating with a research group at the University in Bergen, Norway, that are specialized in adipose tissue biology. Together, we have initiated a project to characterise NK cells from adipose tissue from obese patients. We have seen how NK cells in adipose tissue differs from conventional NK cells that circulate in the blood and we can also see differences between NK cells from adipose tissue and liver, even within the same patient. In the future, we aim to study whether we can identify defects in NK cell function in the adipose tissue of patients that develop insulin resistance compared to the patients that remain insulin sensitive.

In conclusion, our research group aim to increase the knowledge of how the immune system, especially NK cells, are affected by obesity and how this influences the risk to develop complications. We hope that this knowledge in the future can be used to decrease the risk of type 2 diabetes as well as the risk of cancer development in these patients.