





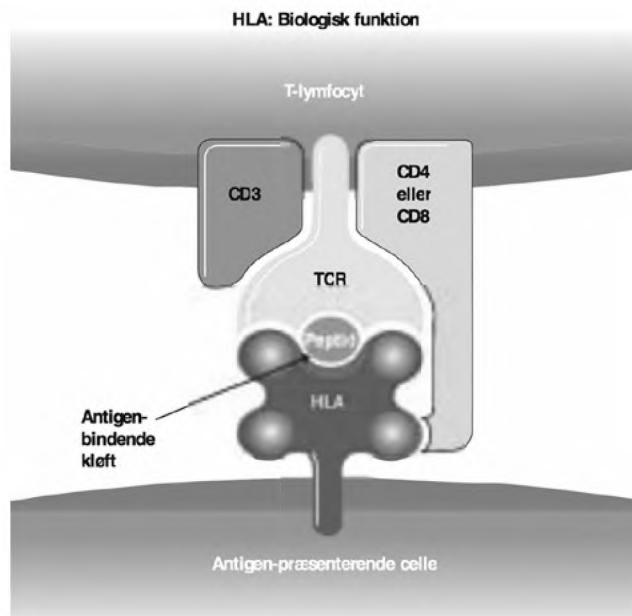
# Arne Svejgaard

13. MARTS 1937 - 16. MARTS 2016

## AF SØREN BUUS

Arne Svejgaard blev født i Odense i 1937. Han blev i 1956 student fra Skt. Knuds gymnasium og studerede derefter medicin ved Århus Universitet, hvorfra han tog embedseksamen i 1964. Han blev turnuskandidat ved medicinsk afdeling C, Århus Kommunehospital, hvor Villy Posborg var assisterende overlæge. Han blev hurtigt involveret i det arbejde, som foregik i det, der blev kaldt "Det århusianske nyreteam", bestående af Villy Posborg (nefrologi), Ole Fjeldborg (nyrekirurgi), Steen Olsen (patologi) og Flemming Kissmeyer-Nielsen (immunologi). På den tid var mulighederne for dialysebehandling begrænsede og kunne slet ikke dække behovet. I Århus var der således kun én dialysemaskine. På landsplan regnede man med, at omkring 250 patienter døde årligt på grund af nyresvigt. Opmuntret af lovende udenlandske erfaringer, hvor man siden 1954 med succes havde lavet nyretransplantationer med enæggede tvillingedonorere og i 1963 havde udført den første nyretransplantation med en ubeslægtet donor, var man i det "århusianske nyreteam" fast besluttet på at starte nyretransplantationer snarest muligt. Man forberedte sig godt, og 18. april 1964 gennemførte man den første nyretransplantation på dansk grund. En 33-årig kvinde med terminalt nyresvigt fik en nyre fra en ubeslægtet donor, et trafikoffer. Operationen var teknisk set vellykket, men den nye nyre blev afstødt efter kun en uge, og kort tid efter døde patienten af tilstødende infektioner. Immunsystemet havde vist sig som en formidabel modspiller ved ubeslægtede transplantater, og det understregede værdien af at forstå denne immunologiske barriere.

Arne Svejgaard indledte et intenst samarbejde med Flemming Kissmeyer-Nielsen, som var overlæge på Århus kommunehospital's blodbank og blodtypelaboratorium, og som i en årrække havde arbejdet med vævstyper og vævstypebestemmelser. Arne arbejdede nu i laboratoriet og kunne fuldstændig hellige sig sin forskning. Det skulle blive kimen til hans livslange interesse for vævstypesystemet og for forskning, og i de næste år fulgte en række opsigtsvækkende arbejder fra Svejgaard og Kissmeyer-Nielsen, heraf flere publikationer i *Nature*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine* etc. Det viste sig, at ikke blot er det blodtypeserologiske ABO-system en barriere for nyretransplantation, det er vævstypesystemet også.



FIGUR 1

Vævstypesystemet var på det tidspunkt et udfordrende, eksotisk og forholdsvis ubeskrevet emne. Fremskridt var hæmmet af den enorme kompleksitet, som findes i dets opbygning. For at lette forståelsen af Arne Svejgaards store indsats vil jeg kort redegøre for den moderne forståelse af vævstypesystemet og så vende tilbage til situationen i midt-1960'erne. Vævstypesystemet eller, som det også kaldes i dag, HLA, der står for det humane leukocyt antigen system (eller generisk MHC, for major histocompatibility complex), spiller en afgørende rolle i udførelsen af immunsystemets hovedfunktion, at skelne mellem eget, som skal lades i fred, og fremmed, som kan angribes. Vævstype- eller HLA-molekylerne spiller hovedrollen, sådan som vi ser det i figur 1, en illustration fra et oversigtsarbejde, som Arne og medarbejdere publicerede i 2003. HLA-molekylerne binder fragmenter, i form af peptider, fra vores cellers proteinmetabolisme, dvs. alle proteiner (egne, som fremmede), og fremviser de resulterende peptid-HLA-komplekser på overfladen af de antigen-præsenterende celler. Komplekserne, som typisk er meget stabile, er mål for de såkaldte T-lymfocytter eller T-celler, som patruljerer i stort tal i kroppen; hver celle med sin receptorvariant. T-cellerne er opdraget til at ignorere peptider fra kroppens egne proteiner, præsenteret af dens egne HLA-molekyler, og klar til at angribe alle andre (dvs. fremmede) peptider. Det betyder også, at peptider, som ikke binder og præsenteres af et af kroppens egne HLA-molekyler, slet ikke bliver set af vores T-celler, men snarere vil være et "blind spot" eller "hul" i T-cellernes repertoire. Disse non-bindere bliver ikke bare ignoreret af T-cellerne, men indirekte også af det flertal af immunologiske reaktioner, som styres af T-cellerne. Hvis alle mennesker havde det samme HLA-molekyle, så ville det være de samme peptider, som blev ignoreret i alle mennesker. Det ville betyde, at alle mikroorganismer evolutionært ville søge at fjerne de peptider, som kunne binde til og blive præsenteret af dette "monogene" HLA, og beholde alle de peptider, som det ikke kunne binde og fremvise. Immunsystemet undgår denne problemstilling, som faktisk kan udspilles i laboratoriet og ville forkrøble immunsystemet, ved at udstyre HLA med en meget stor diversitet (kaldet HLA-polymorfi), som gør, at to individer kun sjældent vil have præcis de samme HLA-molekyler og dermed præsentere præcis de samme peptider. Nogle individers HLA vil præsentere visse peptider fra et givet mikrobielt protein, mens andre individers HLA vil præsentere andre peptider fra samme protein. Ikke alene er der flere forskellige loci på menneskets kromosom # 6, som koder for HLA-molekyler; der er for hvert af disse loci et eksorbitant stort antal forskellige alleler, som koder for forskellige HLA-molekyler, hver med deres egen specificitet for peptider. HLA-systemet er suverænt kroppens mest polymorfe genetiske system. Det sikrer, at hvert individs immunsystem bliver unikt og personligt. Hvert individ accepterer sig selv, så længe dets T-celler ser vores indre peptidverden gennem vores eget HLA, men hvis det, f.eks. gennem en transplantation fra en ubeslægtet donor, udsættes for HLA-

molekyler fra et andet individ, så er der en overhængende fare for, at T-cellerne vil se HLA og peptider, som det aldrig har set før, og vil gå til angreb på det fremmede væv. Sådanne "allogene" T-celle-reaktioner udgør en særlig risiko ved knoglemarvstransplantation, hvor man udskifter en patients syge immunsystem med en donors raske immunsystem. Eventuelle HLA-forskelle mellem recipient og donor vil kunne få det indkommende donorimmunsystems T-celler til at opfatte den nye vært, patienten, som værende fremmed og forsøge at nedkæmpe værten i det, der kaldes en "graft-vs-host"-reaktion. Endelig skal det nævnes, at immunsystemets antistoffer også kan genkende HLA-forskelle. Således kan patienter, som af en eller anden grund er blevet sensibiliseret overfor donors HLA (f.eks. ved svangerskaber, blodtransfusioner etc.), have udviklet antistoffer rettet mod donors HLA med deraf følgende risiko for hyperakutte afstødninger af eventuelle transplantater. I dag tager vi det som en selvfølge, at bestemmelse og matchning af donors og recipients vævstype/HLA indgår som en central komponent i den sikre og effektive udførelse af knoglemarvstransplantationer og en lang række organtransplantationer.

Hvordan så det ud i 1964? Man kendte intet til T-lymfocytternes funktion, og man havde ingen anelse om, at de er afhængige af antigen-præsenterende celler og disses HLA; man kendte ikke til, hvordan HLA-systemet er opbygget, at det er polygent (med flere loci) og ekstremt polymorft (med mange alleler pr. locus); og man kendte ikke til dets peptidbindende egenskaber. Et godt sted at starte dengang var at få overblik over dets opbygning. Man var klar over, at forskellige individer havde forskellige varianter af disse vævstypemolekyler, men hvordan bestemte man disse varianter? Arne Svejgaard og Flemming Kissmeyer udviklede metoder, som kunne bestemme disse variationer.

De tidlige metoder byggede på antistoffer fra individer, som havde været udsat for, og reageret på, fremmed HLA. Det kunne f.eks. være fra kvinder med flere graviditeter bag sig, som dermed havde opbygget reaktioner rettet mod en eller flere af de af faderens fremmede HLA-molekyler, som fostrene havde fået introduceret til moderen. Et sådant reagens var unikt, i udgangspunktet uklart defineret, og tilgængeligheden var meget begrænset. Det enkelte vævstypelaboratorium havde derfor begrænsede detektionsreagenser, der altid adskilte sig fra de tilsvarende reagenser, som andre vævstypelaboratorier rådede over. Som en yderligere komplikation, så brugte man disse reagenser til at typebestemme paneler af individerne, som også varierede mellem de forskellige vævstypelaboratorier.

For at skabe klarhed og enighed om, hvordan man foretog vævstypeanalyser, og hvordan man skulle sammenligne dem på tværs af forskellige laboratorier – og for at skabe et fælles sprog, en fælles nomenklatur – så startede man en serie for den tid

helt usædvanlige møder, de såkaldte ”International Histocompatibility Workshops and Conferences”, IHWC. Navnet skulle forstås helt bogstaveligt: de deltagende laboratorier mødtes og gennemførte praktisk vævstypbestemmelsesarbejde under den første halvdel af workshoppen. Lederne af laboratorierne deltog sammen med deres laboranter, medbragte deres egne antistoffer og celler, eller arbejdede med stedets reagenser, og sluttede hver dag med at sammenligne resultater. Kunne man opnå konsistente resultater? Kunne man standardisere reagenser? Ved den efterfølgende konference diskuterede man resultaterne, besluttede sig for, hvilke molekyler der var fuldstændig eller begyndende konsensus om, og man diskuterede nomenklatur.

Ved den tredje IHWC i 1967 i Torino, som blev organiseret af Ruggero Ceppellini, undersøgte de 100 deltagere fra 16 forskellige laboratorier 476 antisera og deres reaktivitet mod et panel af workshopceller fra 11 familier og 21 ubeslægtede donorer. Det blev klart, at der var mindst to vævstypeloci (i dag kendt som HLA-A og HLA-B). Arne Svejgaard og Flemming Kissmeyer deltog med teknikker, som de havde udviklet i Århus. De vandt bred anerkendelse og blev instrumentale i den efterfølgende udvikling af vævstypninger. De kom således til at organisere den sjette IHWC, som fandt sted i Århus i 1975, hvor man især knæsatte en immunreaktion, mixed lymphocyte reaction (MLR), som Arne arbejdede meget med, hvor celler fra donor og patient blev blandet sammen og reaktionen blev målt med et sensitivt radioaktivt thymidininkorporationsassay. Man mente nu at have fundet yderligere to loci, som vi i dag kender som HLA-C og HLA-DR. Arne bidrog stærkt til opdagelse af begge disse nye loci.

Arne var i mellemtiden blevet dr.med. fra Århus Universitet med disputatsen *Iso-antigenic systems of human blood platelets*. Han flyttede til København, hvor han blev udnævnt til overlæge ved Rigshospitalets blodbank, og blev leder af et nyt laboratorium, vævstypelaboratoriet. Alt dette skete i 1971, og Arne tiltrak hurtigt en række dygtige forskere (for mange til at nævne her). Resultaterne udeblev ikke.

Som beskrevet ovenfor udgør knoglemarvstransplantationer en særlig vanskelig form for transplantation, fordi det indkommende raske immunsystem omhyggeligt skal matches med patienten for at undgå et ødelæggende ”graft-vs-host”-angreb. I 1956 foretog E. Donnell Thomas den første succesrige knoglemarvstransplantation mellem enæggede tvillinger, og i 1968 foretog Robert A. Good den første succesrige knoglemarvstransplantation mellem søskende (altså beslægtede individer). Da de færreste har en enægget tvilling, og langt fra alle har en vævstypekompatibel søskende, så var det helt store spring at finde ud af, hvordan man kan foretage knoglemarvstransplantationer mellem ubeslægtede individer.

Hvis man kunne få det til at virke, så var det vel blot et spørgsmål om at skabe en tilstrækkelig stor database over mulige donorer, og så skulle man kunne finde en donor til næsten enhver patient? I dag har man 30 millioner potentielle donorer i internationale registre og nærmer sig dette mål.

Tilbage i starten af 1970'erne havde Robert A. Good fået en ny patient med et behov for en knoglemarvstransplantation, en dreng med en ”severe combined immunodeficiency” (SCID), som dengang ikke ville kunne overleve. Matthew, som drengen hed, blev sat i isolation for at beskytte ham mod opportunistiske infektioner, og jagten på en egnet knoglemarvsdonor satte ind. Robert A. Good henvendte sig til Arne Svejgaards afdeling, som havde opbygget et register over mulige donorer. Efter meget søgen fandt man en dansk kvinde, som havde et muligt match. Man udtog i flere omgange knoglemarvsprøver fra hende og sendte cellerne til USA, men hver gang slog transplantationerne fejl. Man varierede regimet og hentede endda i flere omgange donoren til USA for at få et frisk transplantat. Først efter tre år og fem transplantationer lykkedes det at få et knoglemarvstransplantat til at etablere sig i Matthew, som blev helbredt og kunne forlade isolationen. Den første ubeslægtede knoglemarvstransplantation var endelig lykkedes – og Arne Svejgaards indsats omkring forbedrede typninger og oprettelse af omfattende donorregistre havde spillet en afgørende rolle for dette udfald.

Nogenlunde samtidig opdagede man en dansk dreng med SCID, som også blev sat i isolation, mens man gav sig til at lede efter en egnet knoglemarvsdonor. Igen blev vævstypebestemmelserne taget i brug. Man fandt ikke et egnet forlig (eller ”match”) i den nære familie, men derimod i en onkel. Gennem de forbindelser, som var blevet knyttet i forbindelse med Matthews transplantation, blev den kommende transplantation gennemgået – ofte med lange, bandede telefonsamtaler mellem USA og Danmark. Efter 15 måneders isolation blev drengen transplanteret med onklens knoglemarv. Mirakuløst blev hans immunsystem næsten normaliseret, om end en mindre defekt resterende, og patienten lever den dag i dag (det skal indskydes, at med den viden, vi har i dag, så er den defekt, som resterer, forudsigelig). På det tidspunkt troede man, at defekten arvemæssigt var kønsbunden, dvs at den næppe ville optræde i piger. Desværre tog man fejl, for da familien et par år senere fik en pige, så viste hun sig at have samme immundefekt. Så måtte man igen til at isolere patienten og give sig til at lede efter en egnet donor. Denne gang pegede vævstypelaboratoriets undersøgelser på, at pigens fader var en egnet donor, igen lykkedes knoglemarvstransplantation, og denne gang blev pigens fuldstændigt helbredt (figur 2) – og også hun lever den dag i dag. Det vil sige, at man i Danmark – i den helt tidlige udvikling af knoglemarvstransplantation – havde helbredt 2 af 2 patienter, sammenlignet med at man på verdensplan på samme tidspunkt kun havde

en succesrate på omkring 33%. Forklaringen på disse succeshistorier blev i høj grad tillagt den høje kvalitet af det vævstypetestarbejde, som blev udført på Arnes afdeling.



**Væv fra faderen**

Mens Lines bror fik sin nye knoglemarv fra sin onkel, har Line kunnet få sin fra sin far. Han var den i den nærmeste familie, hvis vævstype lå hendes nærmest.

Det har under alle omstændigheder været en betingelse for de nu to heldigt gennemførte knoglemarvs-transplantationer i Danmark, at vævstypelaboratoriet på Rigshospitalet under overlæge, dr. med. Arne Svejgaard har kunnet levere så forfinede og nøje vævstype-sammenligninger, som tilfældet har været, understreger professor Viggo A. Faber, der har forestået transplantationerne.

Vævstypelaboratoriet har i den henseende verdensry. Det har således også været med til at sikre heldigt resultat af en knoglemarvs-transplantation i USA.

FIGUR 2

Man var med andre ord på knap 10 år gået fra en katastrofal nyretransplantation grundet manglende immunologisk matchning til succesrige knoglemarvs-transplantationer, en imponerende forbedring af mulighederne for disse livreddende behandlinger. I processen blev dansk immunologi sat på verdenskortet – og Arne stod centralt i denne udvikling. Der går også en imponerende rød tråd igennem denne udvikling, fra omhyggeligt laboratoriearbejde med en dybtliggende grundvidenskabelig indstilling over et åbent internationalt samarbejde på et indtil



da uset niveau til en klinisk anvendelse – med andre ord fra laboratorium til ”bedside” – eller med et nyere modeord – en ”translationel” aktivitet.

Alene denne tidlige indsats giver Arne Svejgaard en stor stjerne i den danske videnskabelige og kliniske verden. Det fik ham dog ikke til at ligge på den lade side; han udviklede til stadighed nye forskningsområder. Det ligger i forlængelse af forståelsen af HLA's rolle for immunsystemets specificitet, at det også kunne spille en stor rolle i udviklingen af autoimmune sygdomme. Arne tog denne udfordring op og blev banebrydende på dette felt. Han kunne således bruge HLA-arvegangene blandt diabetespatienter til at skelne mellem juvenil (type I) diabetes og alderdomsdiabetes (type 2) – og afklare, at det drejede sig om to forskellige sygdomme. Han oprettede på Rigshospitalet et WHO-register for at kunne følge sammenhængene mellem HLA og autoimmune sygdomme.

Parentetisk skal det bemærkes, at han sammen med sin hustru, overlæge, dr.med. og dermatolog Else Svejgaard havde påvist en sammenhæng mellem psoriasis vulgaris og HLA. Arne interesserede sig også for genetisk epidemiologi og vendte på en måde sygdomsassociationer med HLA på hovedet ved at brugte stærke associationer som fx mellem HLA-DQ6 og narkolepsi i diagnostikken af sygdommen. Han favnede bredt og begyndte sammen med Peter Garred at interessere sig for mannan-bindende proteins rolle i immunsystemet. I det hele taget skabte Arne et vibrerende og inspirerende immunologisk forskningsmiljø, som satte sig spor med en generation af tidligere medarbejdere, som blev ansat på andre hospitaler og universiteter spredt ud over Danmark.

Arne høstede allerede i sin samtid stor anerkendelse for sin indsats. Ganske kort kan det siges, at han i 1975 blev Councillor ved IHWC, i 1980 medlem af Videnskabernes Selskab og Councillor i Transplantation Society, og i 1991 blev han kaldet til professor i klinisk immunologi ved Københavns Universitet. Han modtog mange priser, bl.a. modtog han sammen med Kissmeyer-Nielsen Novo Nordisk prisen i 1981. Han bestred mange tillidshverv, fx medlem af det mediciske forskningsråd og en lang række andre fonde. Han var således i en årrække formand for Rigshospitalets Forskningsudvalg, Benzofonden og Dyssegaards fond. Han arrangerede også en lang række videnskabelige møder.

Arne Svejgaard var en af immunologien store pionerer.

**Æret være hans minde**