

PRO-INFLAMMATORISKE CYTOKINERS ROLLE VED UDVIKLINGEN AF KRONISK INFLAMMATORISK TARM SYGDOM



Skrevet af:
Christian Lildal Carranza, hold 504

Resumé

Kronisk inflammatorisk tarm sygdom (KIT), dækker over de to sygdomme colitis ulcerosa (UC) og Crohn's sygdom (CD). Selvom ætiologien for de to sygdomme er ukendt, er der mange bud på sygdommenes ophav. Et godt bud involverer cytokinernes kraftige indflydelse på sygdommenes patologi, men man ved endnu ikke, i hvor stor grad cytokinerne bidrager som årsag til, at KIT bryder ud. Det antydes flere steder, at defekter i cytokinreguleringen er medårsag til udviklingen af KIT. Om det så er overekspression af de pro-inflammatoriske cytokiner, overekspression af kemokinerne, forkert regulering af de regulatoriske cytokiner eller over-/underekpression af receptorerne til en af de indvolvede cytokiner, som forårsager udviklingen af KIT, er mindre let at gisne om. Man kunne håbe, at en eventuel cytokinterapi ville gøre det muligt at rette op på balancen i immunresponsen, så sygdommen kunne helbredes. Man har med sikkerhed konstateret, at IL-1, IL-6, IL-8 og formodentligt også TNF- α sekretion er forhøjet i KIT. Pro-inflammatoriske cytokiner kunne derfor være en indflydelsesrig faktor i udviklingen af KIT og er helt sikkert med til at årsage vævsbeskadigelsen forårsaget af immunsystemet. Der vil blive fokuseret på de pro-inflammatoriske cytokiners karakteristika og indvirkning på udviklingen af KIT i denne opgave.

Introduktion

KIT

KIT er karakteriseret ved en kronisk inflammatorisk proces i tarmen og skiller sig ud fra andre inflammatoriske processer, der kan opstå i fordøjelseskanalen, ved, at ætiologien i disse to sygdomme er ukendt¹. På grund af den ukendte årsag til udviklingen af KIT defineres Crohn's sygdom og colitis ulcerosa udfra deres kliniske, patologiske, radiologiske og endoskopiske karakteristika. Et er dog sikkert; at det er immunforsvaret, som formidler inflammationen og vævsbeskadigelsen, der associeres med KIT². Dette kan blandt andet ses ved, at tarmen i både UC og CD infiltreres af lymfocytter, makrofager, polynukleære celler og mastceller. Desuden kan man konstatere et forhøjet antal af antistoffer i KIT patienters blod³ samtidigt med, at der er fundet autoantistoffer rettet mod forskellige intestinale epitheliale antigener eller extraintestinale antigener¹⁴. Det totale lymfocytantal er fire gange højere hos KIT patienter end hos sunde personer⁸. Generelt mener man, at udviklingen af KIT skyldes, at den predisponerede patient udsættes for et normalt ikke-sygdomsfremkaldende stimulus, der så medfører et fejlproportioneret inflammatorisk respons. Der er meget, som tyder på, at det er genetiske faktorer, der gør en person predisponeret til at udvikle KIT¹. Faktisk tyder det på at op til 30% af KIT udbrud skyldes en genetisk defekt⁶. Der kan være mange grunde til, at responsen får forkerte proportioner, men det er generelt anset, at det er fejl i regulationen af responsen, som er den væsentligste årsag til en udvikling af KIT³.

Forskelle på UC og CD

CD og UC har forskellige kliniske karakteristika¹. UC er kendetegnet ved at være begrænset til tyktarmen, hvor den normalt bevæger sig proximalt fra rectum. Arealet af påvirket tarm varierer. Histologisk kan man se udtømte bægerceller, mikroabscesser i krypterne og indfiltration af immunforsvarsceller i lamina propria, hvilke formidler inflammationen. Karakteristisk for UC er, at inflammationen er overfladisk og ikke breder sig til de dybere lag i slimhinden. Makroskopisk kan man se blødninger fra åbne sår. Både UC og CD er kendetegnet ved blodig diarré, dog kan enkelte UC patienter have forstoppelse formodentligt pga. fravær af de normale peristaltiske bevægelser. CD er kendetegnet ved dybe sår, som kan gå hele vejen igennem tarmvæggen. CD kan iagttages i alle dele af fordøjelseskanalen, men går normalt uden om rectum og ses hyppigst i tyktarmen og tyndtarmen. Histologisk ses alle lag i tarmen at være påvirket, da inflammationen ofte er transmural. Der ses ofte granulom formationer, som ikke kan iagttages ved UC og deponering af collagen, som kan årsage

dannelse af indsnævring. Symptomerne er blandt andet feber, vægttab og adskillige andre symptomer pga. mangel på de næringsstoffer, som den syge tarm ikke kan absorbere.

Kortfattet i Medicinsk Kompendium er CD og UC defineret som følger⁴ :

“Enteritis regionalis, Crohn’s sygdom. Kronisk inflammatorisk tarmlidelse af ukendt ætiologi med segmentær (regional) udbredning og forkærlighed for lokalisation til terminale ileum og tilgrænsende del af colon. Læsionerne er transmural og ofte granulomatøs.”

“Colitis ulcerosa. Colitis ulcerosa er en kronisk erosiv eller ulcerøs inflammation af colonslimhinden af ukendt ætiologi”

Komplikationer

Både UC og CD kan give mange komplikationer over årene⁵. De intestinale komplikationer kan være udvikling af toksisk megacolon, fistle-dannelse, dannelse af abscesser nær rectum, destruktion af analmuskulaturen og perforation af tarmen hos CD patienter. Extraintestinale komplikationer kan være inflammatoriske øjesygdomme (f.eks. uveitis) og hudsygdomme. Dette kunne være et tegn på, at formidleren af den kroniske inflammation hos KIT virker endokrint og påvirker immunforsvaret i resten af kroppen. Cytokiner har disse egenskaber. Hos CD patienter kan man desuden se en større risiko for udviklingen af gallesten. Både hos UC og CD patienter kan man se en forhøjede risiko for at udvikle cancer. Risikoen begynder at stige 10 til 15 år efter diagnosen hos UC patienter. 35 år efter diagnosen er der 30 procents risiko for at udvikle cancer hos UC patienten⁵. Den forhøjede risiko for cancer hos både UC og CD patienter skyldes formodentlig den gentagne epithel beskadigelse og regeneration. Ileoanal anastomose kan foretages hos UC patienter som cancer profylakse, men pga. den store risiko for, at CD genopstår hos en patient, som en gang har haft CD, er det kirurgiske mål her, at bevare så meget tarm som muligt. Kirurgisk helbredelse er mulig for UC patienter men ikke for CD patienter.

Cytokiner og cytokinreceptorer

Cytokiner er glycosylerede peptider (8-80 kD), som secerneret af både immunologiske og ikke-immunologiske celler og virker autokrint eller parakrint. De er vigtige for initiering, modulering og amplificering af et immunrespons⁹

For at cytokinerne skal kunne mediere en tilstandsændring hos målcellen, må der selvfølgelig være en membranbundet receptor, der passer til det cytokin, som skal give sit budskab videre. Receptorerne er derfor en vigtig del af cytokinernes parakrine eller autokrine egenskaber. De fleste cytokinreceptorer kan deles op i to eller flere subunits, hvor den ene gerne er en specifik receptordel til lige netop dette cytokin, og den anden/de andre gerne er nogle som er fælles for en gruppe af cytokiner⁷. Det, at cytokinreceptorerne deler subunits, kan være en af begrundelserne for, at mange cytokiner har overlappende funktioner. Cytokinreceptorerne kan deles op i grupper. Den største gruppe er cytokin receptor superfamilien, som indeholder receptorer, der f.eks. binder IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, G-CSF og GM-CSF. En anden gruppe er immunoglobulin superfamilien, som f.eks. binder alle IFN, IL-1 α , IL-1 β og “macrophage colony stimulating factor” (M-CSF). En tredje gruppe binder TNF- α , TNF- β og “nerve growth factor” (NGF). Den sidste gruppe af receptorer er dem, som binder kemokinerne. Alle kemokinreceptorerne har syv transmembrane domainer og er G-protein koblede⁸.

Klassifikation og overordnede funktioner

Der er mange måder at opdele cytokinerne på. Her benyttes tre funktionelle grupper^{11,10}.

- *Pro-inflammatoriske cytokiner*, som omfatter de cytokiner, der er ansvarlige for at udvikle et inflammatorisk respons. Til denne gruppe tilhører f.eks.: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 og TNF- α . IL-8 er en kemokin, som er en undergruppe til de pro-inflammatoriske cytokiner. Denne undergruppe inkluderer

bla.: IL-16, "monocyte chemoattractant protein"-1, -2, -3 (MCP-1, -2, -3), "regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted" (RANTES) og eotaxin (Eot), hvor IL-8 er den mest potente. Kemokinerne står for rekruttering af friske leukocytter fra blodbanen og bestemmer disses bevægretning igennem vævet. Der er et par andre cytokiner, som har pro-inflammatoriske funktioner, men dog har endnu vigtigere regulatoriske egenskaber og derfor bliver grupperet som regulatoriske. Det kan være svært at afgøre om de pro-inflammatoriske evner, som de regulatoriske cytokiner udviser, årsages inddirekte via deres regulation af de pro-inflammatoriske cytokiner. De pro-inflammatoriske cytokiner påvirker generelt mange forskellige celletyper og medierer vævsbeskadigelse, feber, forøget syntese af "acute phase" proteiner og kemotaksi. De pro-inflammatoriske cytokiner er primært produceret af monocytter/makrofager, hvorimod de cytokiner, som har immunoregulatoriske funktioner primært er produceret af T-celler.

- *Regulatoriske cytokiner* omfatter de cytokiner, der former aktiviteten af de celler, som de har mulighed for at påvirke, og samlet bestemmer hvorledes immunresponsen udtrykkes. Til denne gruppe tilhører f.eks.: IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-18, INF- γ og TGF- β . Denne gruppe kunne med fordel deles i en gruppe, som formidler et humoralt respons og en gruppe, som formidler et cellulært respons¹⁰. De cytokiner, som står for et cellulært respons er f.eks.: IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 og INF- γ . Resten formidler et cellulært respons. De regulatoriske cytokiner påvirker primært T-, B- celler og makrofager og prøver at opretholde immunologisk homeostasis.
- *Hæmopoietiske cytokiner* omfatter de cytokiner, som fremmer udviklingen af nye leukocytter, så immunforsvaret kan opretholde og eventuelt forbedre sit respons. Disse cytokiner er f.eks.: IL-3, IL-7, IL-11, IL-17, CSF, "stem cell factor" (SCF).

Th1/Th2 respons

For at kunne gennemskue de proinflammatoriske cytokiners indflydelse på udviklingen af KIT, må vi først berøre emnet Th1/Th2 respons.

T-celler har en af to forskellige typer T-cell receptor (TCR)⁷. De fleste (90-95%) består af heterodimeren $\alpha\beta$ og resten (5-10%) af heterodimeren $\gamma\delta$. Gruppen af $\alpha\beta$ T-celler kan igen inddeles efter om de udtrykker en overflademærker kaldet CD4, og derfor benævnes CD4⁺ T-celler, eller en overflademærker kaldet CD8, hvormed de navngives CD8⁺ T-celler. CD4⁺ cellerne er primært T-hjælper celler (Th), som genkender antigener præsenteret af "major histocompatibility complex" (MHC) klasse II. CD8⁺ T-celler er derimod primært cytotoxiske (Tc) og genkender antigener præsenteret af MHC klasse I. Th cellerne kan yderligere inddeles i to undergrupper (Th1 og Th2) afhængigt af deres cytokinsekretionsmønstre. Th1 cellerne secernerer IL-2, INF- γ og TNF- β , hvorimod Th2 cellerne kendetegnes ved IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 og IL-13 produktion^{13,21}. Th1 cellerne formidler et celle medieret immunrespons dvs. en aktivering af f.eks. makrofager. Th2 cellerne formidler derimod et humoralt immunrespons dvs. forøget antistofsekretion. Hvis en Th celle udtrykker cytokiner fra både Th1 og Th2 cellernes mønstre, benævnes den Th0. Th0 cellen er udifferentieret og kan påvirkes af cytokiner til at antage et Th1 eller et Th2 cytokinsekretionsrespons (se. fig. 1.). INF- γ , IL-12 og TGF- β er alle cytokiner, som stimulerer differentieringen af Th0 cellerne til Th1 celler. Modsat så stimulerer IL-4 differentieringen af Th0 cellerne til Th2 celler. INF- γ og TGF- β hæmmer differentieringen af cellerne til Th2 og IL-4 hæmmer differentieringen af cellerne til Th1. Denne krydsregulering er formodentlig årsag til, at der enten forekommer et Th1 eller et Th2 respons. De af henholdsvis Th1 og Th2 producerede INF- γ og IL-10 hæmmer yderligere modsatte Th-celletypes produktion af flere cytokiner, hvilket øger polariseringen af Th responsen. Th1/Th2 modellen er en god måde at beskrive igangværende Th aktivitet, men der er stadig mange aspekter ved T-cellernes funktioner, som endnu ikke er kendte. Flere undersøgelser har foreslået at der hos UC patienter primært er et Th2 respons hvorimod at der hos CD patienter er et Th1 respons^{2,12,21}. Th1/Th2 modellen kan udvides til at omfatte en Th3 type af celler, der producerer store mængder af TGF- β ¹³.

CD8⁺ cellerne kan tilsvarende inddeles i Tc1 og Tc2 efter hvilke typer cytokiner de secernerer. Tc1 secernerer cytokiner svarende til dem Th1 secernerer og ligeledes med Tc2 og Th2. På fig. 1. kan man se, hvordan det gør sig gældende for CD8⁺ celler.

Pro-inflammatoriske cytokiner

I gruppen af pro-inflammatoriske cytokiner er IL-1, TNF- α , IL-6 og IL-8 de vigtigste. Koncentrationerne af IL-1, IL-6, IL-8 og formodentligt også TNF- α er forhøjet i KIT^{3,9,12,14}.

IL-1

IL-1 er en typisk pro-inflammatorisk cytokin^{11,10,16}, som kan findes på to molekylære former IL-1 α og IL-1 β . De to former af IL-1 syntetiseres som pro-IL-1 α eller pro-IL-1 β . Disse to pro-former kløves så af "IL-1 β converting enzyme" (ICE) for pro-IL-1 β 's vedkommende og af nogle andre proteaser for pro-IL-1 α 's vedkommende sådan, at de aktiveres. IL-1 β er den dominerende secernerede form, hvorimod IL-1 α gerne er på sin membranbundne form. IL-1 produceres primært af makrofager men også af fibroblaster, monocytter, keratinocytter, T- og B-celler. IL-1 α bindes til receptorer på T-celler, fibroblaster, synovial celler og hepatocytter, hvorimod IL-1 β gerne bindes til receptorer på B-celler, neutrofile og knoglemarvsceller. Lipopolysaccharider (LPS) og superantigener, som begge er et bakterielle produkter, kan stimulere produktionen af IL-1. Både glucocorticoider og prostaglandiner (PG) har vist sig at hæmme IL-1 produktion¹¹.

IL-1 har mange effekter^{11,10,16}. Den er den primære stimulator af diarré og kan give feber og anorexi. Feberen og anorexien er årsaget af, at IL-1 inducerer leverens produktion af "acute phase" proteiner, som f.eks. amyloid, C-reaktivt protein, koagulations faktorer og komplement komponenter. En anden effekt, som IL-1 kan have på leveren, er, at den kan hæmme leverens produktion af albumin og transferrin, men samtidig forøge leverens produktion af metalproteiner, som binder zink og jern og kan årsage hypozinkæmi og hypoferrinæmi. I centralnervesystemet påvirker IL-1 hypothalamus givende problemer med temperaturreguleringen i kroppen, da det fremmer syntesen af prostaglandin E₂ (PGE₂) hos endothelet i hypothalamus og dermed giver feber. Andre effekter i centralnervesystemet er i hjernestammen årsagende søvn og i hypofysen til at frigive ACTH. Dette er med til at give febersymptomerne. I knoglerne kan IL-1 årsage, at osteoklasterne og chondrocytterne reabsorberer knoglevæv og bruskvæv. Vigtigst for inflammationsprocessen er dog de lokale effekter af IL-1. Det kan årsage vækst af "natural killer" (NK) celler og B-celler. Det aktiverer neutrofile, fremmer deres adhæsion til endothelet ved hjælp af dets påvirkning af endothelcellerne til at udtrykke "intercellular adhesion molecule"-1 (ICAM-1) og fremmer dermed rekrutteringen af flere neutrofile celler. Ydermere kan IL-1 årsage degranulation hos de neutrofile celler. IL-1 stimulerer T-celle proliferation og CD4⁺ cellenes udtryk af IL-2 receptorer, hvilket øger antallet af stem-T-celler, som bliver modnet. Denne evne deles ikke med TNF- α . Makrofager bliver stimuleret autokrint til aktivering og secernering af TNF- α , IL-6, IL-8, og produktionen af andre kemokiner. IL-1 kan også give vasodilation og øget vaskulær permeabilitet i og med, at den årsager frigivelse af histamin fra mastceller. IL-1 er med til at årsage proliferationen af mesenchymal celler og dermed en større produktion af collagen, som kan være en årsag til mindskning af elasticiteten i tarmvæggen.

IL-1 kodes af to forskellige gener på kromosom 2¹⁰. Vigtig for IL-1's funktion er den i kroppen naturligt forekomne IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)¹¹. Denne receptor antagonist produceres af IL-4 stimulerede makrofager og af TNF- α eller GM-CSF stimulerede neutrofile¹⁰ og inhiberer kompetitivt IL-1's binding til sin receptor. Den undertrykker dermed IL-1 funktioner og er sikkert en del af en negativ feedback mekanisme. I aktiv KIT er der konstateret en væsentlig formindskning af forholdet mellem IL-1Ra og IL-1 i tarmens slimcellelag², hvilket kunne tyde på en mangel på nedregulering af det inflammatoriske respons formidlet af IL-1, som kunne være bidragende til udviklingen af KIT i kronisk retning^{11,12}. Der er fundet en forhøjet vævskoncentration af IL-1 hos både UC og CD¹².

TNF- α

TNF- α har mange af de samme virkninger som IL-1, men er mere potent^{11,10,16}. Dette skyldes formodentlig, at TNF- α stimulerer produktion af IL-1 og dermed får IL-1's virkninger inddirekte. Cytokinerne TNF- α , IL-1 og IL-6 kan agere både i serie og parallelt. Det vil sige, at når de agerer i serie stimulerer TNF- α IL-1 produktion, der igen stimulerer IL-6 produktion. Det kan derfor være svært at finde ud af om TNF- α 's virkninger er en direkte eller inddikte følge af øget TNF- α tilstedeværelse i det inflammatorisk ramte område. TNF- α , der er et 15 kDa protein, produceres primært af monocytter/makrofager, men også af T-, B-celler, fibroblaster, mastceller, NK-celler og Paneth cellerne i tarmen. Den vigtigste stimulator af TNF- α produktion er LPS, men også vira, røntgen, IL-1 og TNF- α kan stimulere produktionen. Steroider kan derimod inhibere TNF- α produktion. Den vigtigste målcelle for TNF- α er monocytten/makrofagen.

TNF- α inducerer feber enten inddirekte via øget IL-1 produktion eller direkte via stimulation af PGE₂ produktion af endothelet i hypothalamus. Det kan årsage produktion af "acute phase" proteiner i leveren og de dermed følgende virkninger^{11,10,16}. Det aktiverer eosinofile og neutrofile granulocytter, samt forstærker evt. autokrint den terminale differentiering af B-celler og virker som co-mitogen for T-celler. TNF- α stimulerer kemotaksi ved hjælp af øget udtryk af adhæsions molekyler på endothelet og dermed rekrutteringen af blodbårne leukocytter. Det øger også produktionen af oxygen radikaler, NO og hos monocytter syntesen af den anti-inflammatoriske cytokin IL-10. Det sidstnævnte funktion virker måske som en negativ feedback mekanisme, der er med til at afslutte det inflammatoriske respons, når pathogenet er uskadeliggjort. TNF- α er også inhiberende for albumin syntesen i levercellerne. Det har vigtige prokoagulerende funktioner. Det mindsker produktionen af thrombomodulin, som er en naturlig antikoagulant, men øger udtryk af den kraftige prokoagulant "tissue factor" (TF). TNF- α 's effekter er i det normale individ af positiv karakter. Det sørger for en kort tid med malabsorption og vævsbeskadigelse til gengæld for en sikker neutralisering af pathogenet og en erhvervning af immunitet. Andre positive effekter, som TNF- α har, er dets angiogeniske evne dvs. dets evne til at nydanne kar efter vævsbeskadigelsen og en evne til at nedregulere kollagen syntese¹¹.

TNF- α (og TNF- β) er navngivet efter dets evne til at inducere apoptosis hos tumorceller. Det kodes af et gen på kromosom 6 og binder sig til 2 forskellige receptorer kaldet TNF-R1 og TNF-R2. Man mener, at TNF- α er kraftigt involveret i KIT's pathogenese, da det har vist sig virksomt at nedregulere TNF- α ved hjælp af cA2, som er et anti-TNF- α antistof²³, hvilket tyder på at TNF- α er vigtig ved udviklingen af KIT.

IL-6

IL-6 er ligesom IL-1 og TNF- α et pro-inflammatorisk cytokin^{11,10,16}. Det er et 21-28 kDa stort molekyle, som primært produceres af monocytter/makrofager men også af fibroblaster, T- og B-celler. IL-6 produktion stimuleres ligesom TNF- α af LPS, vira, IL-1 og TNF- α .

IL-6 er en vigtig faktor for B-cellernes terminale differentiering til aktivt antistof secernerende plasmaceller, samt en co-stimulator for både CD4⁺ og CD8⁺ cellerne, da den stimulerer udtryk af IL-2 og IL-2R, hvilket jo forøger modningen af T-celler. En af de regulatoriske effekter af IL-6 er en inhibering af TNF- α produktion, som tyder på endnu en nedregulerings mekanisme. Modsat IL-1 og TNF- α inhiberer IL-6 i stedet for at aktivere monocytternes/makrofagernes aktivitet. Den er den vigtigste fremmer af leverens produktion af "acute phase" proteiner og en stor del af IL-1 og TNF- α 's evne til at forøge leverens produktion af "acute phase" proteiner skyldes deres evne til at forøge IL-6 produktionen hos aktiverede monocytter/makrofager. På grund af den stimulerende virkning på "acute phase" proteinerne, årsager IL-6 en del af de samme systemiske symptomer f.eks. feber. IL-6

påvirker ikke CNS, kar eller tumorceller, men inducerer dog produktionen af ACTH i hypofysen¹⁴. IL-6 kan også fremme proliferationen af hæmopoietiske stamceller.

IL-6 kodes af et gen på kromosom 7¹⁰. IL-6 receptoren (IL-6R) består af en α og en β subunit. α subunit'en kan secerneret og indbygges i andre celler. β subunit'en kan dannes af stor set alle kerneholdige celler.

IL-8

IL-8 er et cytokin i gruppen af kemokiner^{8,11,10,16}. Der er nu mindst 27 kendte kemokiner. De har alle en lav molekylevægt på 6-8 kDa. Kemokinerne deles op i to undergrupper kaldet α kemokinerne og β kemokinerne. α kemokinerne har en cys-x-cys aminosyresekvens, hvor x angiver en aminosyre og cys en cystein. β kemokinerne er derimod karakteriseret af en cys-cys aminosyresekvens. IL-8 er et α kemokin. Både α og β kemokinerne syntetiseres af monocytter og makrofager, hvorimod neutrofile overvejende producerer α kemokiner. Fibroblaster, endothel- og epithelceller kan også producere kemokiner, hvis de stimuleres af de pro-inflammatoriske cytokiner. De vigtigste producenter af IL-8 hos KIT er neutrofile og nyligt rekrutterede makrofager i lamina propria i tarmen²⁶. IL-8 produktion stimuleres af LPS, IL-1, IL-6 og TNF- α . IL-8 påvirker neutrofile, granulocytter og T-celler, men ikke monocytter. Disse påvirkes til gengæld af andre kemokiner.

Kemokinernes vigtigste funktioner er forbundet med rekrutteringen og diapedesen af nye leukocytter til stedet, hvor immunresponset foregår. Kemokiner fremmer udtryk af selectiner på endothelet, hvilket gør, at blodbårne leukocytter begynder at rulle langs endothelets overflade^{7,11}. Udtryk af ICAM-1 og integriner på endothelets overflade forøges også af kemokinerne, hvilket sammen med koncentrationen af frie kemokiner angiver stedet, hvor cellerne adhererer og begynder at transmigrere over endothelet ved hjælp af diapedesis. Retningen, hvormed de nyligt rekrutterede celler bevæger sig bestemmes af kemokinernes koncentrationsgradient og kaldes derfor kemotaksi. På fig. 2 kan man se, hvordan rekrutteringen af leukocytterne foregår og hvordan både IL-1, TNF- α og IL-8 fremmer denne. Kemokinerne fremmer produktion af oxygenradikaler hos neutrofile og makrofager, som er skadelige både for antigener og nabocellerne, hvis de frigives til det extracellulære rum. Dette sammen med en forøget exocytose af potente enzymer og destruktive molekyler frigivet fra granulocytter og makrofager, er en af årsagerne til den vævsbeskadigelse som kan iagttages i KIT. Kemokinerne forstærker også rekrutteringen af leukocytterne ved at øge produktionen af slutprodukter fra arachidonsyre metabolismen f.eks. prostaglandiner og leukotriener, der kan virke som kemotaktiske molekyler.

IL-8 kodes af et gen på kromosom 4 sammen med alle andre α kemokiner, hvorimod alle β kemokinerne kodes af gener på kromosom 17¹⁰. IL-8 binder to typer receptorer kaldet IL-8Ra og IL-8Rb, hvor IL-8Ra specifikt binder IL-8 og IL-8Rb binder to andre kemokiner end IL-8. Kemokinerne kan have en betydning i KIT's pathogenese, da de ikke er lette at inaktivere pga. deres lange halveringstid i modsætning til andre kemotaktiske molekyler.

De pro-inflammatoriske cytokiner har mange overlappende funktioner, hvilket umiddelbart kunne syntes mærkeligt, men som nok er en vigtig del af reguleringsmekanismerne i immunresponset. F.eks. gør følgende sig generelt gældende for de pro-inflammatoriske cytokiner⁸: IL-1, IL-6 og TNF- α øger udtryk af humant leukocyt antigen (HLA) klasse II, der er et antigenspræsenterende molekyle, på overfladen af humane B-, epithel-, endothel-celler og makrofager. Både IL-1 og TNF- α øger desuden produktionen af IL-8 og MCP-1 hos epithelceller, endothelceller, makrofager og fibroblaster. Disse og de mange andre overlappende funktioner gør det svært at behandle KIT ved hjælp af anticytokinstrategier. En stor del af de pro-inflammatoriske cytokiners evne til at inducere inflammation kan tilskrives deres fremmende effekt på produktionen af visse produkter i lipidmetabolismen såsom PGE2 og LTB4. F.eks. forårsager PGE2 øget vaskulær permeabilitet,

vasodilation og smerter¹⁹. LTB₄ er et potent kemotaktisk molekyle for neutrofile og fremmer også den vaskulære permeabilitet¹⁹. Dette er altså inddirekte inflammatoriske effekter. De pro-inflammatoriske cytokiner har også en gennemgående evne til at fremme syntesen af “acute phase” proteiner, som giver systemiske effekter, og er vigtige for vedligeholdelsen af den kroniske inflammation i og med, at de sikrer en konstant tilgang af nye immunceller. De afhjælper rekrutteringen af leukocytter ved hjælp af deres kemotaktiske evner, deres vasodilatoriske evner og deres evne til at øge den vaskulære permeabilitet. Selve vævsbeskadigelsen, som finder sted i KIT skyldes degranulering af de neutrofile granulocytter, øget makrofag aktivitet, øget “lymfokine-aktiverede killer” (LAK) celle cytolytisk aktivitet, øget dannelse af antistoffer (evt. autoantistoffer), dannelse af frie oxygen radikaler og øget apoptosis alt sammen fremmet af de pro-inflammatoriske cytokiner. De pro-inflammatoriske cytokiner er derfor i høj grad ansvarlige ved udviklingen af KIT og specielt for vedligeholdelsen af den kroniske inflammation.

I tabel 1. er de pro-inflammatoriske cytokiners vigtigste effekter i KIT opsummeret samt disses kilder og målceller^{7,11,10,16,19}.

Tabel 1. Oversigt over de pro-inflammatoriske cytokiners kilder, målceller og effekter.

Pro-inflammatorisk cytokin	Kilder	Målceller	Immunologiske effekter i KIT	Ikke-immunologiske effekter i KIT
IL-1	makrofager, fibroblaster, monocytter, T- og B-celler, keratinocytter, endothelceller	T- og B-celler, fibroblaster, neutrofile, endothelceller	T-celle aktivering, B-celle aktivering, neutrofil og makrofag kemotaksi, øget adhæsion, makrofag aktivering, øget cytokinproduktion hos monocytter	feber, øget PGE ₂ produktion, øget syntese af “acute phase” proteiner
TNF-(makrofager, monocytter, mast celler, T- og B-celler, fibroblaster, NK-celler	makrofager, granulocytter, B-celler, fibroblaster, endothelceller	neutrofil og makrofag kemotaksi, makrofag aktivering, øget cytokinproduktion hos monocytter, øget MHC klasse I produktion	forøget PGE ₂ produktion, øget syntese af “acute phase” proteiner, forøget celledødsrate, stimulerer angiogenese
IL-6	makrofager, T- og B-celler, epithelceller, fibroblaster	B-celler, hepatocytter	B-celle differentiering	øget syntese af “acute phase” proteiner
IL-8	makrofager, neutrofile, fibroblaster, endothelceller, epithelceller	neutrofile, basofile, T-celler, keratinocytter	kemotaksi, degranulering, øget produktion af oxygen radikaler	

På fig. 3 kan man se, hvordan et normalt inflammatorisk respons finder sted og hvor vigtige de pro-inflammatoriske cytokiner er for at stable et effektivt immunrespons på benene. Det er formodentlig en defekt nedreguleringen af dette respons, når immunstimulationen er væk, som årsager udviklingen af KIT. Da mange af de pro-inflammatoriske cytokiner stimulerer de selvsamme celler, som de produceres af, har de en selvforstærkende virkning¹, hvilket er en positiv feedback mekanisme. Dette er helt sikkert en medvirkende årsag til at immunresponsen løber løbsk. Vigtig for udviklingen af KIT er det formindskede forhold imellem IL-1 og IL-1Ra¹². Det kunne f.eks. tænkes at en genetisk betinget formindskning i evnen til at producere IL-1Ra ville årsage udviklingen af KIT. Det kunne også være en mangelfuld produktion af et anti-inflammatorisk cytokine, en overproduktion af et af de pro-inflammatoriske cytokiner eller en overproduktion af en receptor til blot et af de pro-inflammatoriske cytokiner, som var skyld i udviklingen af KIT. Lige nu kan vi blot iagttage cytokinmønstret, når KIT er udviklet, og prøve på at gætte os til hvordan udviklingen sker.

Der er fundet forhøjede vævskoncentrationer af IL-1, IL-6 og IL-8 i både CD og UC¹². Ydermere er der fundet forhøjet TNF-(koncentrationer i fæces, serum og lamina propria hos børn med UC¹², men det er sværere at konstatere nogen entydige resultater hos voksne med KIT. Adskillige undersøgelser modsiger hinanden². MacDonald, Murch og Breese fandt kun en svag stigning i koncentrationerne af TNF-(i serum, et forhøjet antal af TNF-(secernerende celler i lamina propria og en forhøjet koncentration i fæces¹¹. Grunden til at resultaterne er så modstridende er bl.a. at det er svært at måle koncentrationerne af TNF-(, da det nedbrydes hurtigt og nedreguleres også hurtigt²⁰. Koncentrationer af de pro-inflammatoriske cytokiner er proportionale med inflammationsgraden hos UC patienter, men hos CD patienterne er koncentrationerne også forhøjede når sygdommen er inaktiv. Denne proportionalitet kunne blive brugbar i fremtiden ved diagnostisering af KIT eller til at få et skøn over sygdommens alvorlighed.

Andre indvolvede cytokiner

Regulatoriske cytokiner

Af de regulatoriske cytokiner er INF-(, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 og TGF-(de vigtigste. De vil kort blive omtalt følgende.

INF-(produceres primært af T-celler, men også af NK celler¹¹. INF-(er en vigtig forstærker af immunresponsen, da det inducerer udtryk af MHC II hos endothel¹⁵, fremmer udtryk af ICAM-1, øger den vaskulære permeabilitet¹² ved at skade "tight junctions", øger neutrofiles produktion af oxygen radikaler, er faktor for B-cellernes terminale differentiering til IgG producerende plasmaceller og fremmer IL-6, IL-1 og TNF-(produktion og dannelse af kæmpeceller hos makrofager. INF-(er en vigtig faktor i dannelsen af Th1 respons, da den inhiberer Th2 cellers aktivitet og dermed produktionen af IL-4. INF-(fremmer desuden differentieringen af Th0 celler til Th1 celler men hæmmer differentieringen til Th2 celler (se fig. 1). Forhøjet koncentration af INF-(er fundet i lamina propria mononukleære celler hos CD patienter¹⁵. Der er studier, som tyder på, at INF-(er den vigtigste formidler af cytokinforårsaget beskadigelse på epithelceller²⁴. INF-(alene øger permeabiliteten og epithelbeskadigelsen, men sammen med TNF-(er både permeabiliteten og epithelbeskadigelsen væsentlig større end de to separat sammenlagt skulle give anledning til. Studier viser, at der hos CD patienter ses en forøget secernering af INF-(at finde sted hos lamina propria CD4+ T-celler²⁵.

IL-2 er en vigtig differentieringsfaktor for T-cellerne^{11,27}. Den produceres primært af CD4+ (Th1 celler) men også CD8+ T-celler og NK celler. Når den bindes til sin receptor fremmer den T-celle proliferation, CD8+ cellers evne til at lysere målceller, og kan også fremme væksten og differentieringen af B-celler. Den har en enestående evne til at fremme dannelsen af LAK celler, som også kunne være en faktor at regne med i den vævsbeskadigelse, der foregår hos KIT patienter, da disse celler udviser cytolytisk aktivitet mod uspecifikke målceller. IL-2 er vigtig i begyndelsen af en inflammatorisk proces,

da den sørger for en øget proliferation af de umodne T-celler. Der er fundet forhøjet vævskoncentration af IL-2 hos CD patienter¹², hvilket passer fint med at der skulle foregå et Th1 respons hos disse.

IL-4 er også et vigtig cytokin ved initieringen af et immunrespons^{11,10}. Det produceres mest af aktiverede CD4+ Th2 celler men dog også af CD8+ og mastceller. Det stimulerer B-, T-celler og mastcellers vækst, B-cellers differentiering og er en vigtig faktor til at bestemme om responset bliver Th1 eller Th2 (se fig. 1), da det fremmer Th0 cellernes differentiering til Th2 celler, hæmmer differentieringen til Th1 celler og hæmmer aktiviteten hos Th1 cellerne. Det fremmer udtryk af MHC klasse II og IL-5 receptorer på de stimulerede celler samtidig med, at det inhiberer produktionen af IL-1, IL-6, TNF- α og prostaglandin E2 (PGE2), hvilket gør at det kommer i gruppen af anti-inflammatoriske cytokiner, som også inkluderer IL-10, IL-13 og TGF- β . Der er konstateret forhøjet vævskoncentration af IL-4 hos UC patienter¹², hvilket stemmer overens med at det er et Th2 respons, der foregår hos UC patienterne.

IL-5 produceres primært af CD4+ Th2 celler men også af CD8+ T-celler og mastceller^{11,10}. Det inducerer udtryk af IL-2R hos T-celler, hvilket fremmer proliferationen af umodne T-celler, og ydermere fremmer det også B-celle proliferation. IL-5 er involveret i eosinofil differentiering og aktivering samt basofil differentiering og histamin sekretion. Det er det vigtigste eosinopoietiske cytokin. Der er vist en forøget secernering af IL-5 hos lamina propria CD4+ T-celler hos UC patienter²⁵.

IL-10 er et anti-inflammatorisk cytokin produceret af Th2 celler, mastceller monocytter/makrofager, B-celler, keratinocytter og CD8+ T-celler^{11,10}. Det er anti-inflammatorisk, da det direkte hæmmer T-cellernes produktion af INF- γ , hæmmer makrofagers sekretion af TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 og GM-CSF¹⁸, nedregulerer udtryk af MHC II hos monocytter og nedregulerer udtryk af adskillige aktiverende molekyler på antigen presenterende celler (APC). Det formindsker Th1 cellernes cytokinproduktion¹³ og inducerer syntesen af IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)¹⁵. Der er konstateret forhøjet vævskoncentration af IL-10 hos UC patienter¹².

IL-12 er produceret af APC-celler som makrofager og B-celler^{11,10}. Dets produktion hæmmes af IL-4 og IL-10. Selv fremmer det dog kraftigt INF- γ produktion hos IL-2 stimulerede celler og NK celler, og det kan derfor være med til at igangsætte et Th1 respons både direkte og indirekte. Ydermere fremmer det NK cellers evne til at lysere målceller og er vækstoffaktor for både NK, CD4+ og CD8+ celler. IL-12 er endnu et cytokin, der er med til at krydsregulere Th1/Th2 responset og anses for at være afgørende for udviklingen af et Th1 respons.

TGF- β produceres af mange forskellige celletyper f.eks. T-celler, trombocytter og monocytter^{11,10}. TGF- β stimulerer sin egen produktion. Det har både en inflammatorisk rolle og en anti-inflammatorisk rolle, som dog under normale forhold ophæver hinanden. Den inflammatoriske rolle viser sig ved, at det virker kemotaktisk for T-celler, neutrofile og monocytter, aktiverer monocytter, fremmer produktionen af pro-inflammatoriske cytokiner hos ustimulerede monocytter og den stimulerer umodne T-celler. Dens anti-inflammatoriske rolle viser sig ved, at det hæmmer produktionen af TNF- α hos LPS-stimulerede monocytter og hæmmer modne T-cellers aktivitet. Det fremmer derudover også deponeringen af extracellulær matrix som f.eks. collagen. TGF- β er en central formidler af epithelcelle heling efter beskadigelse⁶. Man kan kun konstatere en svag stigning i vævskoncentrationen af TGF- β hos CD patienter¹².

Hæmopoietiske cytokiner

De vigtigste hæmopoietiske cytokiner er IL-3, IL-7, IL-11 og CSF. Disse påvirker alle udviklingen af nye stamceller i knoglemarven og må nødvendigvis have en vis indflydelse i KIT for, at den kroniske inflammation kan opretholdes.

IL-3 produceres mest af T-celler og mindre af mastceller^{11,10}. Det fremmer væksten af tidlige hæmopoietiske progenitorceller, der kan blive til de fleste typer blodceller. Det kan også forlænge

monocytternes livslængde, stimulere basofile, eosinofile og mastceller og inhibere LAK cellers aktivitet. IL-3 er ikke nødvendig for, at der foregår hæmopoiese.

IL-7 produceres af tarmens epithelceller specielt af bægerceller¹⁵. Det stimulerer proliferationen af pre-T-celler og pre-B-celler og er nødvendig for udviklingen af T- og B-celler¹¹. Det inducerer ligeledes sekretion af pro-inflammatoriske cytokiner¹⁵.

IL-11 produceres af knoglemarvsceller og fibroblaster¹⁰. Det er som IL-3 generelt hæmopoietisk, da det fremmer proliferation af stamceller. Det kan også fremme megakaryocytvækst og inhibere adipocyt differentiering¹¹.

CSF navngives efter hvilken celletype de fremmer differentieringen af. De produceres af mange forskellige celler som f.eks. fibroblaster, endothelceller, T-celler og monocytter/makrofager¹¹. GM-CSF stimulerer proliferationen af granulocyt-makrofag progenitorceller og fremmer i samarbejde med andre cytokiner eosinopoiesen, erythropoiesen og thrombopoiesen. Det kan også aktivere modne monocytter, neutrofile og eosinofile granulocytter. G-CSF stimulerer granulopoiesen og forlænger overlevelsen af modne neutrofile. Vævs-koncentrationen af GM-CSF er forhøjet i både UC og CD¹².

Terapimuligheder

Man håber på, at det bliver muligt at udnytte kendskabet til cytokinmønstret i KIT til at forbedre de nuværende terapimuligheder. De klassiske behandlingsmidler påvirker mange forskellige cytokiner på en gang, så det kan være svært at gennemskue deres virkningsmekanismer og man troede i lang tid, at den eneste mulighed for at afhjælpe KIT patienter var stoffer, som påvirkede en række forskellige mekanismer i KIT. Det har nu vist sig at man godt kan få en positiv effekt af behandling, som kun rammer udvalgte mekanismer i KIT. F.eks. har man iagttaget en formindskning i sygdommens aktivitet ved administrering af anti-TNF- α antistoffer¹⁷. Dette viser, at det også er muligt at få positiv virkning ved at ramme en separat mekanisme. De cytokinterapimuligheder man prøver at udvikle er f.eks. TNF- α inhibitorer (anti-TNF- α), IL-10, IL-1 receptor antagonist, IL-4, IL-13, anti-adhæsions molekyler og TGF- β . TNF- α er interessant i denne sammenhæng, da det er den mest potente pro-inflammatoriske cytokin, som påvirker produktionen af de andre pro-inflammatoriske cytokiner. En hæmning af dennes funktion vil kunne formindske inflammationen i KIT. Der er set en midlertidig bedring i forsøg, hvor CD patienter, som ellers ikke responderede på behandling, er behandlet med en enkelt indgift af cA2 (anti-TNF- α)²³. Det har blot vist sig at cA2 hæmmer produktionen af TNF- α i lamina propria men forøger den hos de blodbårne mononukleære celler²⁸. De anti-inflammatoriske cytokiner som IL-10, IL-4, IL-13 og TGF- β er interessante, da de naturligt hæmmer den inflammatoriske proces. IL-10 hæmmer produktionen af IL-1 α , IL-6, IL-8, GM-CSF og TNF- α ¹⁸, hvilke alle har en vigtig del i det forøgede inflammatoriske respons og er derfor meget interessante i behandlingsøjemed. Anti-adhæsions molekyler er også interessante i og med at inhibering af leukocytters adhæsion til endothelet vil hæmme rekrutteringen af nye leukocytter og dermed opretholdelsen af den kroniske inflammationstilstand. I forsøg har antistoffer mod adhæsions molekylerne vist at kunne stoppe inflammationsresponsen²². En mulig begrænsning i brugen af anti-cytokin strategier kunne årsages af allergiske reaktioner imod de for organismen fremmede molekyler¹⁸. F.eks. er anti-TNF- α et chimerisk antistof dvs. dets oprindelse er halvt mus og halvt man.

De medikamenter man idag benytter med størst effektivitet er corticosteroiderne. Disse formindsker kemotaksien af monocytter og neutrofile²², hæmmer produktionen af IL-1, reducerer T-suppresor-cellernes aktivitet og reducerer PGE₂ og LTB₄¹¹.

Man benytter sig også af sulfasalazine og mesalamine, der hæmmer produktionen af antistoffer, IL-1, "platelet-activating factor" (PAF), PGE₂, LTB₄, dannelsen af oxygen radikaler og mindsker monocytt og neutrofil kemotaksi¹¹.

Endnu et par virksomme medikament er azathioprine og 6-mercaptopurin (6-MP), hvilket er de mindst forståede KIT medikamenter. De inhiberer RNA og DNA syntese, formindsker antallet af NK celler, formindsker lymfocytternes respons og formindsker antallet af mononukleære celler i blodet¹¹.

Et næstsidsste medikament er methotrexate, som ligeledes har adskillige virkningsmekanismer. Den inhiberer purin metabolismen og dermed DNA og RNA syntesen, inhiberer transmetyleringsreaktioner og hæmmer produktionen af IL-1 og LTB₄¹¹.

Det nyeste medikament er cyclosporin, som hæmmer produktionen af IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, INF- γ og TNF- α ²⁹, da det selektivt hæmmer aktiveringen af T-celler.

Man bruger i princippet to typer behandlinger: den anti-inflammatoriske og den immunosuppressive²⁹. Den anti-inflammatoriske prøver at formindske de pro-inflammatoriske cytokiner (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) eller at forøge antallet af disses inhibitorer (IL-1Ra, opløselig TNF- α receptor (sTNF- α R), anti-TNF- α). Den immunosuppressive behandling prøver at ændre de regulatoriske cytokiners udtryksmønster (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-15, IFN- γ) eller forøge de inhibitoriske cytokiners antal (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β). De medikamenter man benytter sig af har mange forskellige måder at påvirke førnævnte cytokiner, og der er endda stoffer, man endnu ikke ved hvordan virker. Azathioprine/6-MP, methotrexate og cyclosporin er alle immunosuppressive medikamenter.

Konklusion

Cytokinforskningen og kortlægningen af cytokinmønstre i KIT er et område i rivende udvikling. Det er svært at få et overblik over, hvilke cytokiner, der påvirker hvilke, og hvordan de gør det, men efterhånden falder brikkerne på plads, og man opnår gradvist at overskue en større del af det samlede cytokinmønster. Det er sikkert, at cytokinbehandling, hvor man prøver at restituere den fejllende reguleringsmekanisme, som formodentlig er den endnu ukendte årsag til udviklingen af KIT, vil blive den fremtidige terapiform for KIT patienter. Man vil kunne korrigere fejlen præcist og undgå eventuelle bivirkninger for jo mere præcist medikamentet virker, jo færre bivirkninger vil patienten udsættes for. Et øget kendskab til cytokinernes indbyrdes forhold er nødvendigt for at tilrettelægge en effektiv behandling. Man håber også på, at det bliver muligt at diagnosticere patienterne ved hjælp af den øgede kendskab til cytokinmønstre⁶, men endnu er det ikke muligt. De pro-inflammatoriske cytokiner er i høj grad ansvarlige for vedligeholdelsen af den kroniske inflammation i KIT, men det kan være pga. manglende nedregulering og, at man derfor skal søge årsagen hos receptor antagonist, de regulatoriske cytokiner eller hos de anti-inflammatoriske cytokiner. Man kan behandle symptomerne ved at påvirke de pro-inflammatoriske cytokiner, men helbredelse skal nok findes ved modulering af de regulatoriske cytokiner.

Litteraturliste:

- 1 Podolsky Daniel K., "Inflammatory bowel disease (#1)",
New England Journal of Medicine, 1991, 325: 928-937.
- 2 Fiocchi C., "The immune system in inflammatory bowel disease",
Acta gastroenterol. belg., 1997, 60: 156-162.
- 3 Beagler Kenneth W., Elson Charles O., "Cells and cytokines in mucosal immunity and inflammation",
Gastroenterology Clinics of North America, Vol. 21, No. 2, June 1992, 347-366.
- 6 Koutroubakis I., Crusius J. B. A., Peña A. S., "Immunogenetics of cytokines"
Scand. Journal of Gastroenterology, 1995, 30: 1139-1146.
- 4 Thaysen Jørn H., Christensen Laurids K., Lorenzen Ib,
Medicinsk Kompendium bind I, 13. udgave, 1986, 1215-1229, 1265-1290.
- 5 Podolsky Daniel K., "Inflammatory bowel disease (#2)",
New England Journal of Medicine, 1991, 325: 1008-1016.
- 9 Van Dullemen H., Meenan J., Stronkhorst A., Tytgat G. N. J., Van Deventer S. J. H., "Mediators of mucosal
inflammation: Implications for therapy",
Scand. J. of Gastroenterol. 1997, 32 suppl. 223: 92-98.
- 8 MacDermott Richard P., "Alterations of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease",
Journal of Gastroenterology, 1996, 31: 907-916.
- 11 Fiocchi Claudio, "Cytokines in Inflammatory Bowel Disease", 1996, 1-118, 245-266.
- 10 Feghali Carol A., Wright Timothy M., "Cytokines in acute and chronic inflammation", Jan. 1997,
<http://bioinformatics.weizmann.ac.il/bioscience/1997/v2/d/feghali1/htmls/1.htm>
- 13 Mosmann Tim R., Sad Subash, "The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more",
Immunology today, vol. 17, no. 3: 138-146.
- 21 Romagni S., "Short analytic review: TH1 and TH2 in human diseases"
Clinical immunology and immunopathology, 1996, vol. 80, no. 3: 225-235.
- 12 Sartor R. B., "Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations",
Gastroenterology, 1994, 106: 533-539.
- 16 McAlindon M. E., Mahida Y. R., "Pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease",
Aliment Pharmacol. Ther., 1996, 10 (suppl. 2): 72-74.
- 14 Groß V., Andus T., Leser H.-G., Roth M., Schölmerich J., "Inflammatory mediators in chronic inflammatory
bowel disease"
Klin. Wochenschr., 1991, 69: 981-987.
- 26 Grimm M. C., Elsbury S. K. O., Pavli P., Doe W. F., "Interleukin 8: cells of origin in
inflammatory bowel disease"
Gut, 1995, 38: 90-98.
- 19 Schreiber S., Raedler A., Stenson W. F., MacDermott R. P., "The role of the mucosal immune system
in inflammatory bowel disease"
Gastroenterology Clinics of North America, vol. 21, no. 2: 451-502.
- 20 Jewell D. P., MacDonald T., Sartor R. B., Cominelli F., Mahida Y. R., Ferguson A. et. al., "Final discussion"
Aliment Pharmacol. Ther., 1996, 10 (suppl. 2): 113-117.
- 15 Pallone E., Monteleone G., "Regulatory cytokines in inflammatory bowel disease"
Aliment Pharmacol. Ther., 1996, 10 (suppl. 2): 75-79.
- 24 Brynskov J., "Cytokines and inflammatory bowel disease (IBD)"
<http://inet.uni-c.dk/~i33640/IS/M%BFder/Abstac>
- 25 Fuss I. J., Neurath M., Boirivant M., Klein J. S., de la Motte C., Strong S. A. et. al.
"Disparate CD4⁺ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease"
The Journal of Immunology, 1996, 157: 1261-1270.
- 27 R&D Systems, "Interleukin 2"
http://www.rndsystems.com/cyt_cat/il2.html
- 17 Van Deventer S. J. H., Camoglio L., "Monoclonal antibody therapy of inflammatory bowel disease"
Aliment Pharmacol. Ther., 1996, 10 (suppl. 2): 107-111.
- 23 Targan S. R., Hanauer S. B., Van Deventer S. J. H., Mayer L., Present D. H., Braakman T. et. al.,
"A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease"
New England Journal of Medicine, 1997, 337: 1029-1035.
- 28 Plevy S. E., Landers C. J., Prehn J., Carramanzana N. M., Deem R. L., Shealy D. et. al.,
"A role for TNF- α and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's Disease"
The Journal of Immunology, 1997, 159: 6276-6282.
- 18 Van Hogezaand R. A., Verspaget H. W., "New therapies for inflammatory bowel disease: An update on
chimeric anti-TNF α antibodies and IL-10 therapy"

-
- Scand. J. Gastroenterol. 1997, 32 suppl. 223: 105-107.
- ²² Hodgson H. J. F., "New therapeutic approaches in inflammatory bowel disease"
Netherlands Journal of Medicine, 1997, no. 50: S15-S18.
- ²⁹ Elson C. O., "The effects of immunosuppressive agents on cytokines"
Aliment Pharmacol. Ther., 1996, 10 (suppl. 2): 100-105.

Figur 1: Th1/Th2 cytokinsekretionsmønstre

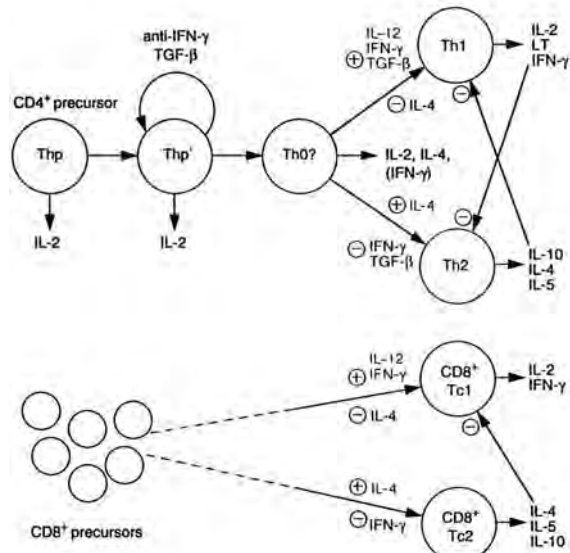


Illustration taget fra litteraturlistens henvisning nr. 13.

Figur 2: Leukocyt rekruttering

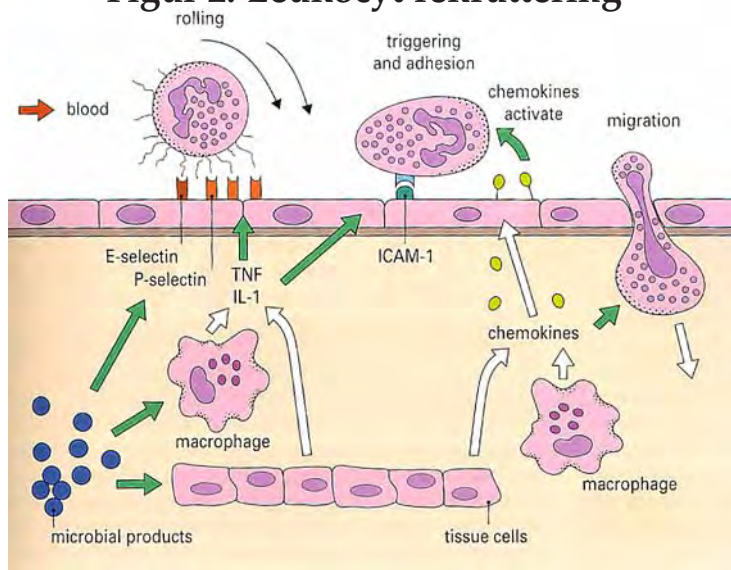


Illustration taget fra litteraturlistens henvisning nr. 10.

Figur 3: Tidligt stadium af inflammatorisk respons

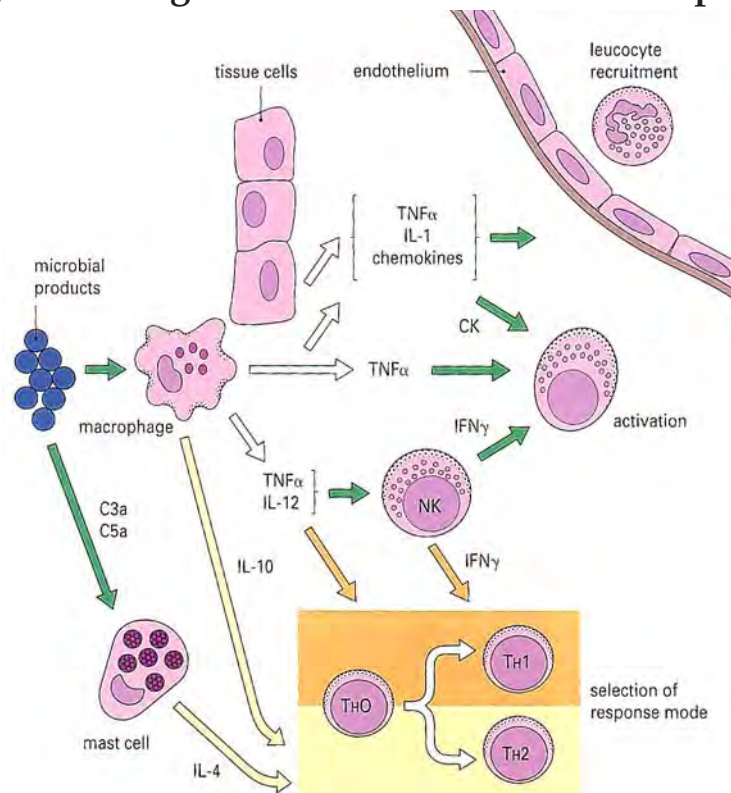


Illustration taget fra litteraturlistens henvisning nr. 10.