

T- og B-celler/autoantistoffer kan være det primære ved en række sygdomme, som hidtil har været opfattet som autoimmunt betingede. En diskussion af dette kan ses i [14].

KORRESPONDANCE: Klaus Bendtzen, Institut for Inflammationsforskning, Finsencentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

E-mail: klausben@me.com

ANTAGET: 15. april 2011

FØRST PÅ NETTET: 13. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Milgrom F, Witebsky E. Autoantibodies and autoimmune diseases. *JAMA* 1962;181:706-16.
- Forsdyke DR. The origins of the clonal selection theory of immunity as a case study for evaluation in science. *FASEB J* 1995;9:164-6.
- Rock KL, Latz E, Ontiveros F et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol* 2010;28:321-42.
- Lutz HU, Binder CJ, Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends Immunol* 2009;30:43-51.
- Janeway CAJ. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989;54:1-13.
- Janeway CAJ. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992;13:11-6.
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994;12:991-1045.
- Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat Immunol* 2007;8:11-3.
- Rosin DL, Okusa MD. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:416-25.
- Cruse JM, Whitcomb D, Lewis REJ. Autoimmunity – historical perspective. *Concepts Immunopathol* 1985;1:32-71.
- Bendtzen K. Immunsystemet ved kronisk inflammation. *Ugeskr Læger* 2008;170:2110-5.
- Nersting J, Andersen V, Bendtzen K. Autoinflammatoriske sygdomme: et nyt greb. *Ugeskr Læger* 2002;164:4269-71.
- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010;140:784-90.
- Bendtzen K. Danger-signaler og inflammasomer ved autoinflammatoriske og autoimmune sygdomme. *Ugeskr Læger* 2011;173:2340-3.

Danger-signaler og inflammasomer ved autoinflammatoriske og autoimmune sygdomme

Klaus Bendtzen

STATUSARTIKEL

Institut for
Inflammationsforskning,
Finsencentret,
Rigshospitalet

Pattern recognition receptors (PRR) er centrale sensorer i det medfødte immunsystem [1]. De findes på eller i flere celletyper dog overvejende i fagocytter og dendritceller. De dannes ikke ved genetisk rekombination, modsat tilfældet for det adaptive immunsystems T- og B-lymfocyt-receptorer, og antallet af forskellige PRR er begrænset. Alligevel kan PRR skelne mellem *self* og hundreder af mikroorganismer, idet de genkender og aktiveres af relativt få, men fylogenetisk velbevarede molekylære mønstre på mikroberne, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Til disse hører bl.a. lipopolysakkarid i gramnegative bakteriers endotoksin, lipoteikonsyre og peptidoglykaner i grampositive bakterier, nukleotidsekvensen CpG, som hyppigt forekommer i bakterier, DNA og RNA i virus, mannaner, glukaner og en række andre mikrobielle strukturer.

TOLL-LIKE RECEPTORS OG NOD-LIKE RECEPTORS

Til gruppen af PRR hører *toll-like receptors* (TLR) og *NOD-like receptors* (NLR) også kaldet *nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing proteins* (NLR) (Figur 1). TLR genkender primært strukturer fra bakterier, virus og svampe, og de er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger og i talrige oversigtsartikler i andre tidsskrifter [2, 3]. I modsætning til TLR-familien, som er membranbundne receptorer, består

NLR-familien af opløselige proteiner, der »overvåger« cellernes cytoplasma for intracellulært *non-self*. De findes især i monocytter/makrofager og granulocytter, men også i epitel-, endotel og mucosaceller, som er de primære ydre og indre bolværker mod mikrobiel invasion. Der er flere grupper af NLR, herunder de for tiden fem kendte NOD og mindst to benævnt *NOD-like receptor protein 1* og *3* (NLRP1 og NLRP3), sidstnævnte tidligere kaldet kryopyrin [4].

NOD1 og NOD2 er intracellulære sensorer af bakterielle PAMP. Mutation i den PAMP-bindende komponent i NOD2 er associeret til Crohns sygdom, formodentlig fordi muteret NOD2 muliggør proliferation i tarmen af potentielt patogene bakterier [5].

NLRP3 er også et intracellulært protein i familie med NOD1 og NOD 2. En mutation i genet for dette protein er grundlaget for *familial cold autoinflammatory syndrome*, deraf navnet kryopyrin [6]. Dette medlem af NLR-familien er interessant, fordi mutationer i NLRP3-genet ud over relationen til kuldeinduceret inflammation er associeret til en række andre, overvejende arvelige sygdomme, der er præget af inflammation. Disse relativt sjældne sygdomme udgør nu en hovedgruppe blandt de autoinflammatoriske sygdomme (Tabel 1) [7]. Af større medicinsk interesse er det imidlertid, at NLRP3 har vist sig at være af betydning også ved hyppigere forekommende

immuninflammatoriske sygdomme, idet det er en central komponent i dannelsen af de såkaldte inflammasomer [8, 9].

INFLAMMASOMER

Et inflammasom er et intracellulært kompleks af proteiner, som kan aktivere en familie af cysteinproteaser kaldet caspaser (Figur 1) [9]. Disse enzymer er af betydning for programmeret celledød (apoptose), og de kan katalysere omdannelsen af visse cytokiner fra deres inaktive forstadier til aktive inflammationsfremmende mediatorer; det gælder bl.a. interleukin (IL)-1 β , IL-18 og IL-33 [10]. Aktivering af inflammasomer kan finde sted både via TLR og NLR. Intracellulære mikrober vil f.eks. aktivere NLR, som derpå fører til dannelse af caspase 1-inflammasomer med påfølgende omdannelse af de inaktive forstadier af

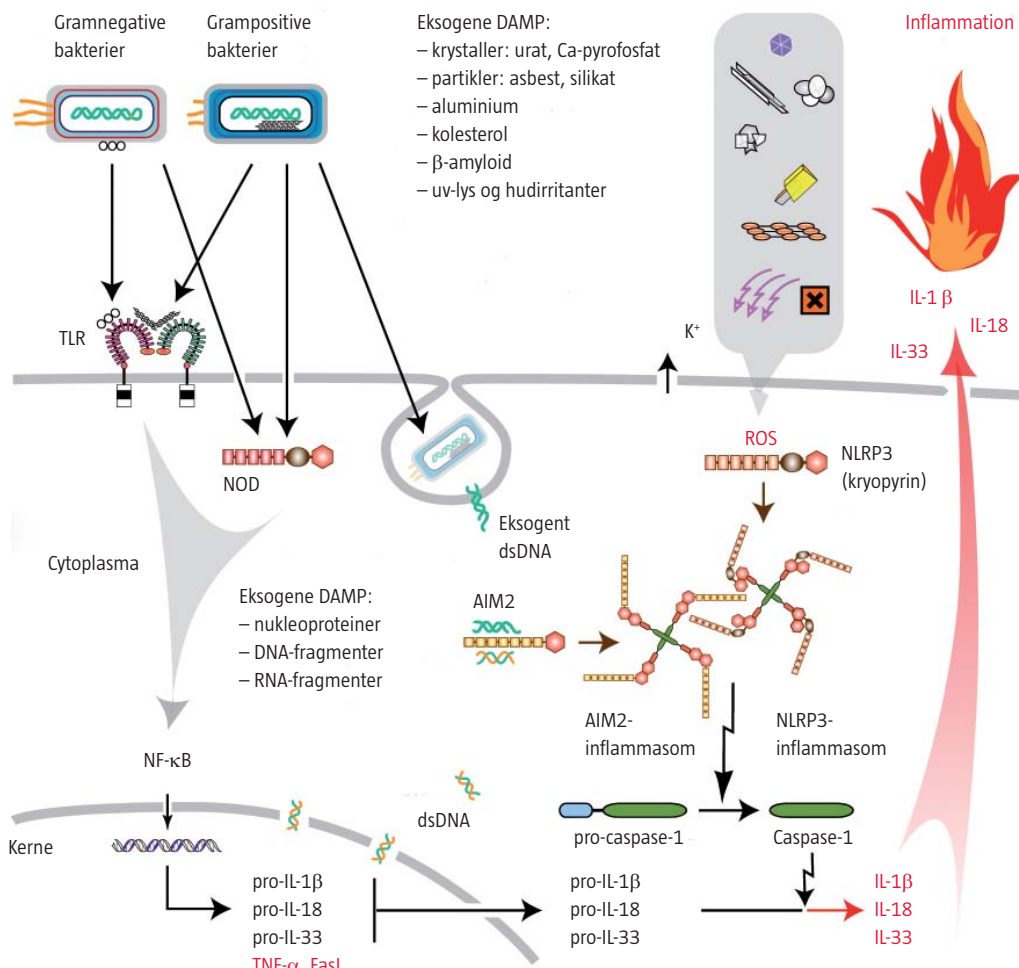
IL-1 β , IL-18 og IL-33 til de inflammatorisk aktive cytokiner. Disse secernerer fra den afficerede celle, eller de frigives i forbindelse med cellebeskadigelse/celledød, og resultatet bliver en lokal inflammatorisk reaktion. Inflammationen kan herefter forløbe uden eller med bidrag fra T- og B-celler, og den kan forblive lokal eller disseminere med induktion af cytokiner i blodets leukocytter og i karbanen fulgt af feber og induktion af akutfaseproteiner.

Aktivering via danger

Ud over at være et afgørende element i immunsystemets reaktion på PAMP associeret til bakterier, virus og andre mikrober kan inflammasomer aktiveres af endogene *danger*-signaler [1]. Man har længe vidst, at forskellige former for stress af celler, f.eks. hypoton beskadigelse med efterfølgende lav intracellulær kali-

FIGUR 1

Danger-induceret aktivering af inflammasomer. Det medfødte immunsystems TLR og NOD aktiveres af mikrober og signalerer gennem NF- κ B til produktion af TNF- α , FasL og inflammatorisk inaktive proformer af flere cytokiner. I nærvær af eksogene eller endogene DAMP aktiveres NLRP3/kryopyrin og AIM2, en cytoplasmatiske sensor af dsDNA, til formering af cytoplasmatiske protein-komplekser, NLRP3- respektive AIM2-inflammasomer. Disse katalyserer omdannelsen af pro-caspase-1 til enzymatisk aktiv caspase-1, som spalter cytokinproformer til de kraftigt inflammationsfremmende IL-1 β , IL-18 og IL-33. Endogen DAMP inkluderer nukleinsyreholdige kernekomponenter inkl. dsDNA, som frigives ved cellulær stress og celledød. ROS og lav K⁺-koncentration kan indgå som koaktivatorer. Eksogene DAMP og mulige medicinske associationer inkluderer bl.a. urat og pyrofosfatkrystaller (arthritis urica og pyrofosfatarthritis), asbest- og silikatpartikler (asbestose og silikose), aluminium (adjuvans i vacciner), kolesterol (arteriosklerose), β -amyloid (Alzheimers sygdom), uv-lys og hudirriteranter (aktiniske og kemisk inducerede hudlidelser).



AIM = interferon-inducible protein absent in melanoma 2; DAMP = danger-associated molecular patterns; dsDNA = dobbeltstregnet DNA; FasL = Fas-ligand; IL = interleukin; NF- κ B = nuclear factor- κ B; NLRP3 = NOD-like receptor protein 3; ROS = reactive oxygen species; TLR = toll-like receptors; TNF = tumornekrosefaktor.

umkoncentration, kan aktivere caspase-1 med induktion af IL-1 β [9]. Denne aktivering er afhængig af inflammasomdannelse, og den ses især i celler, der tilhører det medfødte immunsystem, specielt i makrofager. Men også eksogene faktorer kan signalere *danger* med induktion af NLRP3-inflammasomer, kaliumeffluks og frigivelse af aktivt IL-1 β samt andre inflammatoriske cytokiner (Figur 1). Flere af disse faktorer har medicinsk betydning, og en bedre forståelse af både endogen og eksogen *danger*-induceret inflammation kan ændre vort syn på en række immuninflammatoriske sygdomme, herunder autoimmun sygdomme. Nogle eksempler kan anskueliggøre dette:

Krystal- og partikelinducerede sygdomme

Urinsyre er slutproduktet for purinkatabolismen, og urinsyre findes i høj koncentration i cytoplasmaet i mange celler. Frigivelse af urinsyre fra »stressede« eller fysisk beskadigede celler kan i et ekstracellulært miljø med høj natriumkoncentration danne natriumuratkrystaller, og disse er kraftige aktivatorer af

NLRP3-inflammasomer [11]. Urinsyre er således et *danger*-signal, og den beskrevne procesvej regnes nu for at være af direkte patogenetisk betydning ved arthrititis urica.

Urinsyre som *danger*-signal i andre situationer er også kommet i søgelyset. Det drejer sig f.eks. om dets rolle som bidrager til inflammationen ved malaria og arteriosklerose samt som *trigger*-mekanisme for T- og B-celle-autoreaktivitet ved multipel sklerose og type 1-diabetes (T1D) [4].

Det er ikke alene krystaller, der som *danger* kan aktivere det medfødte immunsystem. Også partikler, f.eks. silica og asbest, kan via »frustreret fagocytose« aktivere fagocytter til inflammasomdannelse [12].

Aluminium er også et effektivt *danger*-signal, hvilket kan forklare adjuvanseffekten af aluminiumhydroxyd tilsat vacciner [4].

Type 1-diabetes

Type 1-diabetes (T1D) er patofysiologisk karakteriseret ved en initial selektiv beskadigelse af insulinproducerende β -celler. Årsagen eller årsagerne til dette er fortsat ukendt, men autoreaktive T-celler og autoantistoffer har i mange år været betragtet som centrale patogenetiske komponenter. Det har længe været kendt, at inflammation (insulinitis) med infiltration i de langerhanske øer med mononukleære celler er et tidligt patogenetisk karakteristikum ved T1D [13], og man har længe vidst, at IL-1 β er toksisk over for insulinproducerende β -celler [14]. Med den ny viden om det medfødte immunsystems rolle også for induktion af T- og B-celle-aktiviteter og ikke mindst dette systems aktivering via *danger* åbnes der mulighed for alternative modeller til forklaring af sygdommens patogenese.

Et scenarie i den tidlige fase af T1D kunne f.eks. være *danger*- og/eller stressbetinget aktivering af NLRP3-inflammasomer med IL-1 β -frigivelse og β -celle-beskadigelse til følge. En sådan immunologisk set uspecifik beskadigelse af β -celler kunne sekundært lede til frigivelse af (andre?) *danger*-signaler, som kan koaktivere T- og B-celler til specifik autoreaktivitet mod *self*-komponenter fra de beskadigede β -celler [15, 16].

I den indledende sygdomsproces behøver der således ikke at indgå specifik autoimmunitet mod β -celler. Processen behøver end ikke primært at omfatte β -celler, da den initiale beskadigelse af disse celler kunne hidrøre fra IL-1 β , der er frigivet fra en øner proces f.eks. en eller gentagne virusinfektioner [15, 17]. I en sådan patogenetisk model kan T1D udløses af multiple ætiologiske faktorer hos forskellige individer, eller multiple faktorer kan i samme individ og på flere stadier af sygdomsudviklingen indgå i β -

TABEL 1

Autoinflammatoriske sygdomme*

NLRP3-relaterede

Familial cold autoinflammatory syndrome
Cryopyrin-associated periodic syndrome
Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease
Familiær middelhavsfeber
Hyperimmunglobulin D-syndrom
Schnitzlers syndrom
Normocomplementemic urticarial vasculitis
Muckle-Wells syndrom
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne syndrome
Blaus syndrom
Sweets syndrom

TNF-receptor-relaterede

TNF-receptor-associerede periodiske syndromer (tilbagevendende feber, abdominal/pleuritisk smerte, hudlæsioner, konjunktivitis, myalgier, arthrititis)

Inflammasomrelaterede sygdomme

Crohns sygdom
Behçets syndrom
Systemic-onset juvenil idiopatisk arthrititis
Adult-onset-Stills sygdom
Urate crystal arthritis (gout)
Asbestose?
Silikose?
Type 1- og type 2-diabetes?
Arteriosklerose?

NLRP: *NOD-like receptor protein*; TNF = tumornekrosefaktor.

a) Listen er ikke komplet og udvides løbende.



FAKTABOKS

Intracellulære inflammasomer dannes ved aktivering af det medfødte immunsystems *pattern-recognition receptors* (PRR).

NOD-like receptor protein (NLRP3)- og AIM2-inflammasomer er afgørende for induktion af inflammationsfremmende cytokiner, bla. interleukin (IL)-1 β , IL-18 og IL-33.

Endogene og eksogene *danger*-signaler, f.eks. DNA- og RNA-fragmenter, urat- og kolesterolkrystaller, silikat og asbest, β -amyloid, uv-lys og hudirriteranter kan inducere NLRP3-inflammasomer.

PRR- og inflammasomdysfunktioner og *danger*-signaler kan have patogenetisk betydning ved immuninflammatoriske tilstande, f.eks. urinsyreigt og andre inflammatoriske gigtsygdomme, type 1-diabetes og arteriosklerose.

celle-beskadigelsen via inflammasom/IL-1 β -aktivering [18].

Arteriosklerose

Ud over længe kendte risikofaktorer som høj kolesterolkoncentration i blodet vides arterioskleroseprocessen nu også at være associeret til kronisk inflammation i karvægge [19]. Kolesterol båret af lavdensitetslipoprotein (LDL) diffunderer meget tidligt i processen gennem endotelcellelaget til intima, hvor lipoproteinerne retineres og undergår oxidative forandringer. De overliggende endotelceller udtrykker herunder adhæsionsmolekyler, og de producerer kemotaktiske faktorer, som i forening tiltrækker monocytter til den lipidholdige intima [18]. Her differentierer monocytter til makrofager, også kaldet skumceller, idet de optager de oxiderede lipoproteiner og akkumulerer dem som dråber af kolesterol-estere.

Det er i denne forbindelse interessant, at kolesterolkrystaller er endnu et eksogent *danger*-signal [20]. Det er derfor muligt, at det i intima ophobede kolesterol evt. i samspil med andre faktorer (mikrobielle?) kan inducere NLRP3-inflammasomer i de retinerede makrofager/skumceller og/eller i endotel- og glat muskel-celler med sekundær produktion af IL-1 β og andre inflammatoriske cytokiner. Eksogen *danger* i form af mekanisk stress af endotel- og glat muskel-celler kan ligeledes bidrage til induktion af inflammasomer og dermed til kronisk inflammation [4]. Dette må formodes især at finde sted hos patienter med hypertension og på steder i karbanen med kraftig turbulens, dvs. i og ved bifurkaturer i de store kar.

PERSPEKTIVER

De skitserede forskningsresultater har givet svar på essentielle og indtil for få år siden ubesvarede spørgsmål inden for immunologien. Megen viden mangler,

men som altid, når fundamentale biologiske processer belyses, kan det få stor praktisk betydning – også for læger. PRR-systemets centrale placering ved induktion af immunfunktioner åbner mulighed for, at mange immuninflammatoriske sygdomme, inklusive flere autoimmunsygdomme, kan bero på dysfunktioner i det medfødte immunsystem – de autoimmune komponenter kan være sekundære og ikke nødvendigvis af større patogenetisk betydning. I så fald vil forebyggelse og behandling af fejl eller mangler i PRR og/eller i de processer, som leder til dannelse af inflammasomer og frigivelse af inflammatoriske cytokiner, formentlig vise sig at være mere effektiv end dæmpning af T- og B-celle-autoreaktivitet.

KORRESPONDANCE: Klaus Bendtzen, Institut for Inflammationsforskning, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: klausben@me.com

ANTAGET: 14. april 2011

FØRST PÅ NETTET: 20. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Bendtzen K. Medfødt immunitet, autoimmunitet og autoinflammation. Ugeskr Læger 2011;173:237-40.
2. Bendtzen K, Bovin LF, Andersen V et al. Toll-lignende receptorer. Ugeskr Læger 2001;163:4562-5.
3. O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol 2007;7:353-64.
4. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. Annu Rev Immunol 2009;27:229-65.
5. Rosenstiel P, Schreiber S. NOD-like receptors – pivotal guardians of the immunological integrity of barrier organs. Adv Exp Med Biol 2009;653:35-47.
6. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001;29:301-5.
7. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. Cell 2010;140:784-90.
8. Williams A, Flavell RA, Eisenbarth SC. The role of NOD-like receptors in shaping adaptive immunity. Curr Opin Immunol 2010;22:34-40.
9. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Mol Cell 2002;10:417-26.
10. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol 2009;27:519-50.
11. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. Immunol Rev 2010;233:218-32.
12. Rock KL, Latz E, Ontiveros F et al. The sterile inflammatory response. Annu Rev Immunol 2010;28:321-42.
13. Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. Am J Med 1981;70:105-15.
14. Bendtzen K, Mandrup-Poulsen T, Nerup J et al. Cytotoxicity of human pl 7 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans. Science 1986;232:1545-7.
15. Bendtzen K, Rasmussen ÅK, Bech K et al. Pathogenic role of interleukin 1 and tumor necrosis factor in autoimmune endocrine diseases. Clin Immunol Newslett 1988;9:72-4.
16. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. Nat Rev Endocrinol 2009;5:219-26.
17. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. BMJ 2011;342:d35.
18. Bendtzen K. Immunsystemet ved kronisk inflammation. Ugeskr Læger 2008;170:2110-5.
19. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu Rev Immunol 2009;27:165-97.
20. Duester P, Kono H, Rayner KJ et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature 2010;464:1357-61.