

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

i parathyroideae - ved PHPT dog maksimalt 50 mg to gange daglig. Serumcalcium måles inden for en uge efter behandlingens start eller dosisjustering, herefter hver 2.-3. måned.

**Bivirkninger**

I kontrollerede kliniske forsøg er der rapporteret om kvalme og opkastning hos >10%. Hos 1-10% ses asteni, anoreksi, hypokalcæmi, nedsat testosteronniveau, myalgi, svimmelhed, paræstesier og udslæt. Mindre hyppigt (0,1-1%) ses krampeanfald.

**Indikationer**

De godkendte indikationer er a) behandling af SHPT hos patienter med slutstadium af nyresygdom i vedligeholdelsesdialyseterapi som en del af en samlet terapeutisk behandling med fosfatbindere og/eller D-vitamin og b) reduktion af hyperkalcæmi hos patienter med cancer parathyroidea. Herudover kan præparatet imidlertid tænkes anvendt til behandling af symptomatisk hyperkalcæmi hos patienter med PHPT i ventetiden før planlagt operation, ved behandlingssvigt eller recidiv efter operation og i de tilfælde, hvor operation er kontraindiceret.

**Kontraindikationer**

Behandling kan være kontraindiceret pga. overfølsomhed over for det aktive stof eller nogen af hjælpestofferne. Bør ikke anvendes ved hypokalcæmi på grund af risikoen for tetani. Bør ikke anvendes ved graviditet og amning på grund af manglende erfaringer. Erfaring savnes endvidere for virkningen hos børn og unge under 18 år.

**Pakninger og priser**

Mimpara er klausuleret til udlevering fra hospitalsafdelinger.

Mimpara (Cinacalcet, Amgen), tabletter 30 (28 stk. 2.044,45 kr.), 60 (28 stk. 3.755,10 kr.) og 90 mg (28 stk. 5.621,25 kr.).

Korrespondance: Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Århus C.  
E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 23. april 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:349-55.
2. Joy MS, Kshirsagar AV, Franceschini N. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1871-80.
3. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
4. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017-24.
5. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248-54.
6. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575-83.
7. Colloton M, Shatzken E, Miller G et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67:467-76.
8. Silverberg SJ, Faiman C, Bilezikian JP et al. Cinacalcet HCl effectively treats hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2004;19 (Suppl 1):S103(Abstract).
9. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5644-9.
10. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-41.

## CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-regulatoriske T-celler og deres betydning for sygdomme hos mennesker

Læge Jens Kelsen, læge Christian Lodberg Hvas, afdelingslæge Jørgen Agnholt & overlæge Jens F. Dahlerup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afdeling V, Gastro-Immuno Research Laboratory (GIRL)

**Resume**

Regulatoriske T-celler sikrer afbalancerede immunreaktioner over for såvel kroppens egne celler og bakterieflora som over for fremmede antigener, og de hæmmer derved udvikling af autoimmune sygdomme. Regulatoriske mekanismer kan undertrykke værtens immunrespons og samtidig facilitere progressionen af malign sygdom og etablering af latent infektion. Regulatoriske T-celler dan-

nes i thymus, men T-celler med regulatorisk funktion kan også opstå i perifere væv, og den regulatoriske funktion kan videregives til andre T-celler. Dette betegnes som *infectious tolerance*. Autoimmune sygdomme skyldes et ubalanceret immunrespons, hvor en absolut eller relativ defekt i de regulatoriske mekanismer formentlig spiller en afgørende rolle for udvikling af sygdommene, bl.a. reumatoid arthritis, type 1-diabetes mellitus, multipel sklerose og kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Dyrestudier tegner et lovende billede af brugen af regulatoriske T-celler i behandlingen af patienter med disse sygdomme, enten ved ex vivo-opformering af cellerne eller ved hjælp af behandlinger, som lokalt i målorganet inducerer regulatorisk funktion.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

T-celler med *cluster of differentiation* (CD)4-overflademærker rummer immunsystemets hukommelse og kontrollerer den inflammatoriske reaktion gennem celle til celle-kontakt og produktion af cytokiner. Organismens tolerans over for egne celler (*self*) og naturlige antigener sikres af en regulatorisk funktion, som udøves gennem fjernelse af autoreaktive T-celler i thymus og ved cellulært medieret hæmning af uhenigtsmæssig inflammation. T-celler, der er i stand til at hæmme andre cellers immunrespons, har under skiftende betegnelser tiltrukket sig opmærksomhed de seneste 40 år, idet de er blevet betragtet som en nøgle til forståelsen af helt eller delvis immunmedierede sygdomme og som et muligt mål for immunmodulerende behandling. Den tidligere betegnelse *suppressor T-celler* er nu afløst af betegnelsen regulatoriske T-celler i takt med en mere dynamisk opfattelse af immunsystemet. Begreberne suppressiv og regulatorisk anvendes i det følgende synonymt.

Regulatoriske T-celler har tiltrukket sig fornyet interesse siden *Sakaguchi et al* i 1995 viste, at mus, der bliver tymektomeret tre dage efter fødslen, er kendetegnet ved fravær af CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-celler og hastig udvikling af organspecifikke autoimmune sygdomme som gastritis, orkitis og tyroditis [1]. Man kunne forhindre udviklingen af autoimmunitet ved samtidig indgift af CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-celler (Treg), og det er siden blevet bekræftet i dyreeksperimentelle studier, at denne subpopulation af T-celler spiller en central rolle for opretholdelsen af den immunologiske balance og tolerans over for organismens egne væv.

I denne oversigtsartikel fokuseres der på den aktuelle viden, som man ud fra in vitro- og in vivo-studier har om Treg's betydning for humane autoimmune sygdomme, og deres betydning ved maligne og infektiøse sygdomme omtales kort. Der er søgt engelsksprogede studier med mennesker i MEDLINE (PubMed) ved anvendelse af søgeordene *regulatory T lymphocytes*, *CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells*, og *Treg*, MESH-termene for de beskrevne sygdomme samt løbende indsamlet publikationer fra immunologiske tidsskrifter med efterfølgende søgning i de angivne referencelister. Søgningen er afsluttet december 2004.

### Afgrænsning af Treg

#### CD4<sup>+</sup>-regulatoriske T-celler – tre sider af samme sag

Begrebet regulatoriske T-celler dækker over både CD4<sup>+</sup>-T-celler, *natural killer* T-celler (NKT celler) og CD8<sup>+</sup>-T-celler. I denne oversigt beskrives CD4<sup>+</sup>-regulatoriske T-celler, der klassisk inddeles i tre populationer: IL-10-producerende Tr1-regulatoriske T-celler [2], *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ -producerende Th3-celler [3] samt de nylig identificerede Treg [4] (Tabel 1). Treg menes at repræsentere en oprindelig – naturlig – thymusderiveret cellelinje med cellekontaktmedierede, suppressive egenskaber, som ikke er afhængige af forudgående antigenpræsentation, mens Tr1-celler udgår fra inducerbare T-celler ved stimulation med især umodne den-

**Tabel 1.** Oversigt over naturligt forekommende thymusderiverede CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-regulatoriske T-celler og inducerbare CD4<sup>+</sup>-regulatoriske T-celle-populationer fra perifert væv.

	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Treg	Tr1	Th3
Oprindelse . . . . .	Thymus	Perifert væv	Perifert væv
Overflademærker			
CD25-ekspression . . . . .	++	+	+
GITR-ekspression . . . . .	++	–	?
CTLA-4-ekspression . . . . .	+++	?	++
FoxP3-ekspression . . . . .	++	–	?
Cytokinproduktion			
IL-10 . . . . .	+/-	+++	+
TGF- $\beta$ . . . . .	+/-	+	+++
Hæmningsmekanisme . . . . .	Cellekontakt	IL-10 TGF- $\beta$	TGF- $\beta$

CD: Cluster of differentiation

GITR: glukokortikoidinduceret tumornekrosefaktorreceptor

CTLA: cytotoxisk T-lymfocyt-korreleret antigen

Fox: forkhead/winged-helix-transkriptionsfaktor

IL: interleukin

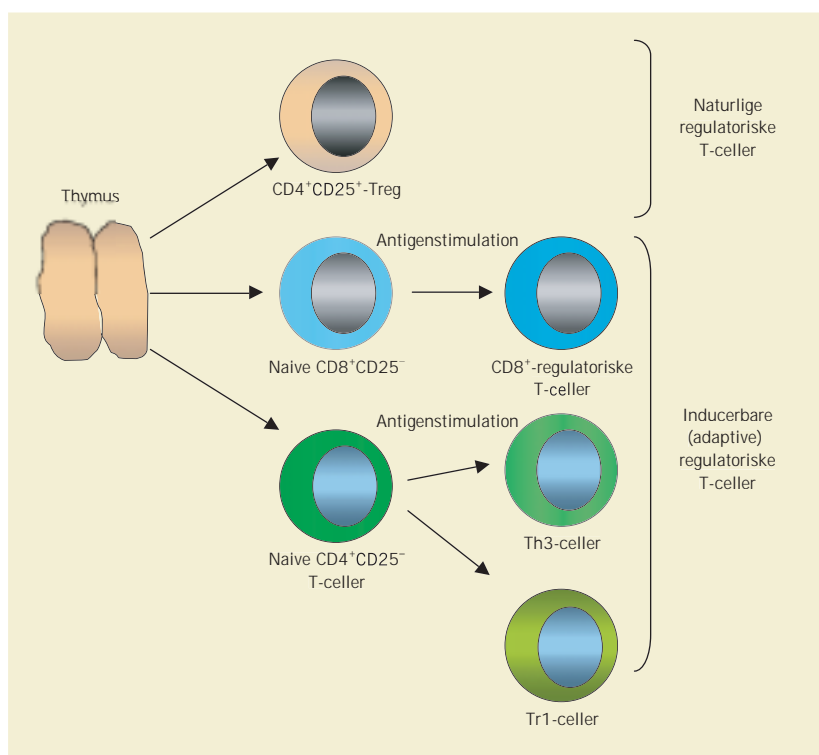
dritiske celler [5], og Th3-celler opstår efter præsentation af oralt indtagne antigener [3] (Figur 1).

Treg formår at overføre de suppressive egenskaber til andre T-celler, hvorved regulatoriske egenskaber spredes som ringe i vandet [6]. Dette fænomen, *infectious tolerance*, kan være forklaringen på, at et lille antal Treg er i stand til at udøve kontrol. Sådanne celler med overførte suppressive egenskaber repræsenterer muligvis de inducerbare Tr1- og Th3-celler. Hermed kommer Treg til at fremstå som en thymusderiveret cellelinje bestående af »professionelle« regulatoriske T-celler, der giver ophav til suppressor T-celler i vævene.

Mekanismen for den cellekontaktafhængige suppression involverer flere overfladeproteiner; *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4) [7], *glucocorticoid induced tumor necrosis factor receptor* (GITR) [8] samt (*lymphocyte activation gene* (LAG)-3 [9]. En af de umiddelbare effekter af Treg er hæmning af andre cellers endogene IL-2-produktion [10], men undertiden medierer Treg egentligt celledrab [11].

### CD25 – en uspecifik overflademærker for regulatorisk funktion

CD25 er Interleukin (IL)-2 receptorens  $\alpha$ -kæde (IL-2R $\alpha$ ), og indtil 1995 blev CD25-ekspression alene betragtet som markør for T-cellens aktiveringsgrad. Hos mennesker kan T-celler med denne fænotype imidlertid også have regulatorisk funktion, og de findes i både thymus og perifert blod [12], hvor CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-celler udgør 5-10% af CD4<sup>+</sup>-T-cellerne. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-celler omfatter såvel Treg som vilkårlige aktiverede T-celler, og deskriptivt volder betegnelsen CD25<sup>+</sup>-T-celler således vanskeligheder. Hertil kommer, at ekspressionen af CD25 er et kontinuum af forskellige grader af positivitet og ikke en absolut størrelse. Dette skyldes til dels, at Treg omfatter en heterogen population af T-celler med forskelligt suppressivt potentiale [13]. Ideelt vil anvendelse af klonale Treg-



**Figur 1.** Forskellige regulatoriske T-celle-populationer, deres ophav og indbyrdes udviklingsmæssige relation.

cellelinjer mindske denne variation, men dette har i praksis vist sig vanskeligt gennemførligt [13]. Flere har forsøgt at imødegå problemet ved kun at arbejde med Treg, der udtrykker mest CD25, såkaldte CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>-Treg. Det må imidlertid fastholdes, at Treg defineres ved deres regulatoriske funktion, som måles ved evnen til at hæmme væksten/proliferationen af proinflammatoriske T-celler *in vivo* (dyrekseperimentelt) eller *in vitro*.

### FOXP3 – T-celle-regulatorgenet

Transkriptionsproduktet af genen *forkhead-box* (FOX)P3 er essentielt for Tregs udvikling og funktion [14]. Ved kunstig induktion af FOXP3-ekspresion udvikler T-celler regulatoriske egenskaber [15]. Det sjældne X-bundne syndrom IPEX (*immunosdysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) karakteriseres ved defekt funktion af FOXP3-genet og kan betragtes som »naturens eget eksperiment«. IPEX-patienter har en dysfunktion af de regulatoriske T-celler og får tidligt insulinafhængig diabetes mellitus, thyroidealidelser, hudseksem, alvorlige infektioner og diare, hvor sidstnævnte ofte mistolkes som kronisk inflammatorisk tarmsygd.

### Treg – livslang centralisme?

Det diskuteres, hvorvidt Treg nødvendigvis er thymusderiverede [16], idet flere studier tyder på, at Treg kan opstå *de novo* i periferien ud fra oprindeligt CD25<sup>-</sup>-T-celler [17]. For en perifer nydannelse af Treg taler, at den atrofierede thymus næppe

formår at levere Treg gennem et helt menneskeliv [16]. Diskussionen kan forekomme akademisk, men har betydning ved en terapeutisk anvendelse af Treg, hvor funktionelle Treg nødvendigvis må frembringes ved laboriemæssig manipulation af T-celle-kandidater løsrivet fra selektion i thymus. Et interessant bidrag til denne debat er hypotesen om, at kronisk inflammatorisk tarmsygd fra periferien hæmmer evnen til at producere Treg i thymus [18] – den inflammatoriske proces påvirker thymus negativt og medfører en absolut mangel på Treg, mens inflammationen pågår. Følgelig formodes en af effekterne af immunmodulerende behandling at være en reetablering af thymusfunktionen [18].

### Betydning for humane sygdomme

#### Reumatoid arthritis

Ved reumatoid arthritis har man påvist en reduceret evne hos Treg til at nedregulere produktionen af de proinflammatoriske cytokiner interferon (IFN)- $\gamma$  og tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  og en nedsat evne til at overføre regulatoriske egenskaber til andre T-celler. Denne immuninkompetence blev normaliseret efter behandling med infliximab [19]. Disse fund modsiges af resultaterne fra studier, hvor man har påvist intakte Treg i perifert blod [20] og normale eller tilmed hyperaktive Treg i ledvæsken hos patienter med reumatoid arthritis [21]. De modstridende resultater kan muligvis tilskrives utilstrækkelig adskillelse af Treg og CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>-T-celler (aktiverede T-celler) uden regulatorisk funktion [22].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Diabetes mellitus**

T-celle-medieret destruktion af de langerhanske øer spiller en central rolle for udviklingen af type 1-diabetes mellitus, og i et humant in vitro-studie beskrives en opblomstring af autoreaktive T-celler rettet mod antigenet glutamat decarboxylase (GAD65) efter depletering af Treg [23]. Dette indikerer, at en regulatorisk funktion løbende er påkrævet for at undertrykke autoreaktive T-celler og derved undgå udvikling af diabetes mellitus. Dette understøttes af et nedsat antal Treg i perifert blod hos patienter med debuterende diabetes mellitus [24], og samlet tegnes et billede af diabetes mellitus som en potentielt manipulerbar sygdom og et oplagt mål for immunterapi med Treg.

**Multipel sklerose**

Multipel sklerose (MS) opfattes som en inflammatorisk sygdom udløst af T-celler, der bl.a. reagerer mod myelin basic protein (MBP), som indgår i myelinskeden. *Viglietta et al* har påvist en 40% nedsat Treg-funktion hos 15 MS-patienter med ubehandlet aktiv sygdom [25]. Fundene er imidlertid gjort under særlige dyrkningsomstændigheder, og det er vanskeligt at vurdere, om den rapporterede reduktion af suppressiv effekt er udtryk for en reel regulatorisk T-celle-defekt in vivo over for det sygdomsfremkaldende autoantigen MBP. Samtidig har *Putheti et al* i et rent deskriptivt studie af overflademærker ikke kunnet påvise en ændret forekomst af CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-celler i perifert blod hos MS-patienter [26].

**Myasthenia gravis**

Myasthenia gravis (MG) er kendetegnet ved udviklingen af autoantistoffer mod acetylcholinreceptoren på tværstribet muskulatur. Samtidig medfører fjernelse af thymus, dannelsesstedet for Treg, ofte klinisk bedring hos MG-patienter. I tre studier er der fundet en normal forekomst af CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-celler i perifert blod vurderet på hele gruppen af MG-patienter, dog muligvis lavere hos symptomatiske MG-patienter og forøget i stabil fase og efter tymektomi [27]. Afgørende nyt er dog, at den suppressive funktion af thymusderiverede CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-celler fra MG-patienter findes kompromitteret, om end studiet synes at være belastet af en tilblending af konventionelle aktiverede CD25<sup>+</sup>-T-celler, og det tilsyneladende paradoks, at tymektomi er virksomt over for MG, kan ikke forklares [28].

**Kronisk inflammatorisk tarmsygdom**

Crohns sygdom menes udløst af nedsat tolerans over for den naturlige tarmflora. Studier på mus, hvor tilførsel af Treg helbreder colitis [29], taler for eksistensen af defekte regulatoriske mekanismer. Omvendt har man i nye studier med mennesker påvist fungerende Treg i tarmslimhinden fra 25 patienter med aktiv Crohns sygdom eller colitis ulcerosa [30], og i perifert blod er der fundet normal forekomst af Treg [25]. Hvorvidt der lokalt i vævet er et relativt underskud af Treg, eller en de-

fekt interaktion imellem Treg og proinflammatoriske T-celler, er uafklaret.

**Atopiske sygdomme**

Ved asthma bronchiale, høfeber og atopisk dermatitis er den immunologiske balance forskudt, hvilket kunne være udløst af defekte regulatoriske mekanismer over for allergener. Hypotesen støttes af studier, hvor Treg fra atopikere, især ved aktiv sygdom, er mindre effektive til at nedregulere et allergenudløst T-celle-respons [31] og har en mere heterogen funktionalitet end hos raske [32]. Hos atopikere bedres denne funktionelle defekt in vitro under stimulation med kortikosteroid, men Treg-funktionen optimeres i mindre grad end hos raske [33].

**Maligne sygdomme**

Der er påvist en øget forekomst af Treg på tumurvævsniveau ved malignt melanom [34], ikkesmåcellet lungecancer [35], ovariecancer [36], coloncancer [37], mammacancer og pancreascancer. Disse studier tegner et billede af Treg som faciliterende over for tumurvækst, idet Treg hæmmer funktionen af de tumorinfiltrerende immunceller, som netop udgør kroppens eget modtræk over for ondartede celler. Ved ovariecancer synes tumorcellerne oven i købet i stand til at rekruttere Treg ved hjælp af kemokiner og derved undvige immunforsvaret [36]. Antallet af Treg i tumor er en stærk prædikator for det kliniske forløb [36], og der synes at være evidens for at anskue forløbet af maligne sygdomme i lyset af patientens eget bidrag af Treg. Da Treg udspiller deres rolle lokalt i tumurvævet, er det ikke rationelt at fjerne systemiske Treg fra blodbanen som led i cancerbehandling. Derimod kunne en målrettet elimination af Treg i tumurvæv eller blokering af Treg rekruttering ind i tumor være en plausibel strategi.

**Infektionssygdomme**

Der foreligger kun få studier med mennesker. Treg begrænser, sandsynligvis gennem lokal IL-10-produktion, organskade ved det inflammatoriske respons og nedsætter derved risikoen for udvikling af autoimmunitet, f.eks. ved hepatitis [38]. Omvendt svækker Treg bekæmpelsen af patogene mikrober og øger derved risikoen for kronisk infektion [39] eller for aktivering af latent infektion, f.eks. tuberkulose. Visse regulatoriske T-celle-populationer medvirker således ved uopsigt-mæssig høj aktivitet til opretholdelse af kronisk infektion.

**Regulatorisk T-celle-terapi**

T-celle-terapi mod sygdomme hos mennesker har traditionelt være rettet mod fjernelse af sygdomsfremkaldende T-celler. Tilførsel af autologe T-celler med formodet gavnlig virkning er et nyt og uafprøvet princip, som primært støttes af dyreeksperimentelle studier. Disse har godtgjort Tregs immundæmpende egenskaber over for autoimmune tilstande; modsat kan de permissive egenskaber over for maligne sygdomme og kro-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

niske infektioner gøre Treg-behandling til et tvægget sværd. Succeskriteriet er en genoprettelse af den immunologiske balance.

Det er uafklaret, om tilførte Treg overhovedet har et kurativt potentiale ved inflammatoriske tilstande: Er de i stand til at frembringe remission i en engangværende inflammatorisk proces? Svaret beror sandsynligvis på, om den enkelte sygdom er korreleret med en absolut Treg-defekt. Ydermere vil tilførsel af Treg højst kunne bremse en engangværende reaktion, men næppe kunne afhjælpe de allerede indtrufne vævsskader f.eks. i form af diabetes mellitus. Det tidsmæssige aspekt for indsættelse af Treg-behandling synes derfor afgørende for at ændre sygdommens naturhistorie.

Terapeutisk anvendelse af Treg forudsætter en sikker, reproducerbar og omkostningseffektiv in vitro-mangfoldiggørelse af naturligt forekommende autologe Treg. Treg er kendetegnet ved at være anergiske, dvs. have nedsat tilbøjelighed til at proliferere på vanlige T-celle-stimuli. Denne anergi kan dog brydes in vitro, og celledeling kan fremprovokeres i komplekse stimulationsscenerier.

Ønsket er at kunne indgive Treg med sygdomsspecifikke eller organspecifikke egenskaber, hvorfor karakterisering af Treg ofte er kædet sammen med studier af migrationsmønstret (*homing*-egenskaber) in vivo. Grundtanken er, at den regulatoriske effekt selektivt skal udfolde sig lokalt i det sygdomsramte organ, såkaldt *local delivery*, eller specifikt over for et sygdomsfremkaldende antigen, f.eks. myelin *basic* protein.

En alternativ tilgang er at forsøge at modulere det lokale T-celle-respons med induktion af regulatoriske T-celler in situ, hvilket kunne være en mulig og vigtig virkningsmekanisme ved probiotika [40].

### Sammenfatning

Regulatoriske T-celler undertrykker autoimmune reaktioner, og hypotesen om Tregs afgørende rolle for opretholdelsen af den immunologiske balance støttes af den sjældne genetisk betingede sygdom IPEX og flere dyrestudier. Det er muligt, at der ved autoimmune sygdomme forekommer et relativt un-

Regulatoriske T-celler er centrale for opretholdelse af immunologisk tolerans over for kroppens egne celler og antigener.

Regulatoriske T-celler undertrykker uønskede immunreaktioner og modvirker udvikling af autoimmune sygdomme.

Regulatoriske T-celler undertrykker antitumorrespons ved malign sygdom, og en høj forekomst af regulatoriske T-celler i tumorstæv er korreleret med dårlig prognose.

Behandling med regulatoriske T-celler har vide perspektiver, men er endnu i sin vorden ved sygdomme hos mennesker.

derskud af Treg eller en funktionel defekt, men der tegner sig endnu ikke noget klart billede af Tregs præcise betydning for disse sygdomme. Samtidig er visse cancersygdomme og kroniske infektioner forbundet med en overrepræsentation af Treg, hvilket maner til eftertanke ved udvikling af egentlige behandlingsstrategier med Treg. Selv om Treg tillægges en stadig mere fremtrædende rolle ved autoimmunitet, kan der aktuelt ikke gives noget klart svar på det terapeutiske potentiale for in vivo-inducerede eller in vitro-opfremmede og indgivne Treg. Indgift af in vitro-opfremmede, autologe Treg er teknisk mulig, men selektiv effekt i det relevante målorgan kræver formentlig særlige *homing*-egenskaber. Fremtidig forskning vil især søge at identificere mere sygdomsspecifikke markører for de regulatoriske T-celler samt nærmere at karakterisere Tregs *homing*-egenskaber og antigenspecificitet.

Korrespondance: Jens Kelsen, V-Forskning, bygning 1C, 1. sal, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C. E-mail: jekel@as.aaa.dk

Antaget: 19. marts 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). *J Immunol* 1995;155:1151-64.
- Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C et al. Type 1 T regulatory cells. *Immunol Rev* 2001;182:68-79.
- Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect* 2001;3:947-54.
- Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M et al. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med* 2001;193:1285-94.
- Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G et al. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med* 2000;192:1213-22.
- Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H et al. Infectious Tolerance: Human CD25+ Regulatory T Cells convey suppressor activity to conventional CD4+ T helper cells. *J Exp Med* 2002;196:255-60.
- Read S, Malmstrom V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+)CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000;192:295-302.
- McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA et al. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 2002;16:311-23.
- Huang CT, Workman CJ, Flies D et al. Role of LAG-3 in Regulatory T Cells. *Immunity* 2004;21:503-13.
- Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998;188:287-96.
- Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004;21:589-601.
- Stephens LA, Mottet C, Mason D et al. Human CD4(+)CD25(+) thymocytes and peripheral T cells have immune suppressive activity in vitro. *Eur J Immunol* 2001;31:1247-54.
- Levings MK, Sangregorio R, Sartirana C et al. Human CD25+CD4+ T suppressor cell clones produce transforming growth factor  $\beta$ , but not Interleukin 10, and are distinct from Type 1 T regulatory cells. *J Exp Med* 2002;196:1335-46.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
- Verhasselt V, Vosters O, Beuneu C et al. Induction of FOXP3-expressing regulatory CD4pos T cells by human mature autologous dendritic cells. *Eur J Immunol* 2004;34:762-72.
- Akbar AN, Taams LS, Salmon M et al. The peripheral generation of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Immunology* 2003;109:319-25.
- Taams LS, Vukmanovic-Stejic M, Smith J et al. Antigen-specific T cell sup-



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

- pression by human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2002;32:1621-30.
18. Faubion WA, De Jong YP, Molina AA et al. Colitis is associated with thymic destruction attenuating CD4+25+ regulatory T cells in the periphery. *Gastroenterology* 2004;126:1759-70.
  19. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A et al. Compromised function of regulatory T Cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF- $\alpha$  therapy. *J Exp Med* 2004;200:277-85.
  20. Van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW et al. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum* 2004;50:2775-85.
  21. Karim M, Kingsley CI, Bushell AR et al. Alloantigen-induced CD25+CD4+ regulatory T cells can develop in vivo from CD25-CD4+ precursors in a thymus-independent process. *J Immunol* 2004;172:923-8.
  22. Berthelot JM, Maugars Y. Role for suppressor T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases (including rheumatoid arthritis). *Joint Bone Spine* 2004;71:374-80.
  23. Danke NA, Koelle DM, Yee C et al. Autoreactive T cells in healthy individuals. *J Immunol* 2004;172:5967-72.
  24. Kukreja A, Cost G, Marker J et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:131-40.
  25. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL et al. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199:971-9.
  26. Putheti P, Pettersson A, Soderstrom M et al. Circulating CD4+CD25+ T regulatory cells are not altered in multiple sclerosis and unaffected by disease-modulating drugs. *J Clin Immunol* 2004;24:155-61.
  27. Sun Y, Qiao J, Lu CZ et al. Increase of circulating CD4+CD25+ T cells in myasthenia gravis patients with stability and thymectomy. *Clin Immunol* 2004;112:284-9.
  28. Balandina A, Lecart S, Darteville P et al. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood* 2005;105:735-41.
  29. Mottet C, Uhlig HH, Powrie F. Cutting edge: cure of colitis by CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2003;170:3939-43.
  30. Makita S, Kanai T, Oshima S et al. CD4+CD25bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells. *J Immunol* 2004;173:3119-30.
  31. Ling EM, Smith T, Nguyen XD et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363:608-15.
  32. Bellinghausen I, Klostermann B, Knop J et al. Human CD4+CD25+ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:862-8.
  33. Dao N, X, Robinson DS. Fluticasone propionate increases CD4CD25 T regulatory cell suppression of allergen-stimulated CD4CD25 T cells by an IL-10-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:296-301.
  34. Viguier M, Lemaitre F, Verola O et al. Foxp3 expressing CD4+CD25(high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. *J Immunol* 2004;173:1444-53.
  35. Woo EY, Yeh H, Chu CS et al. Cutting edge: Regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation. *J Immunol* 2002;168:4272-6.
  36. Curiel TJ, Coukos G, Zou L et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10:942-9.
  37. Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R et al. Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4+CD25+ regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor-beta. *Cancer Res* 2002;62:5267-72.
  38. Marshall NA, Vickers MA, Barker RN. Regulatory T cells secreting IL-10 dominate the immune response to EBV latent membrane protein 1. *J Immunol* 2003;170:6183-9.
  39. Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J et al. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 2003;38:1437-48.
  40. Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M et al. Probiotics Ameliorate Recurrent Th1-Mediated Murine Colitis by Inducing IL-10 and IL-10-Dependent TGF-(beta)-Bearing Regulatory Cells. *J Immunol* 2005;174:3237-46.

## Akupunkt P6-stimulation som profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning

Overlæge Peter Ahlburg, overlæge Frank Viborg Mortensen,  
overlæge Jens Ole Dich Nielsen &  
overlæge Jørgen Bendix Holme

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Anæstesi og  
Intensiv Afdelingen og Abdominalkirurgisk Afdeling, og  
Viborg Sygehus, Anæstesi og Intensiv Afdelingen

Postoperativ kvalme og opkastning (PONV) udgør fortsat et stort problem efter anæstesi og kirurgi [1]. For patienterne er PONV yderst generende, om end sjældent farlig. Nedsat eller forsinket peroral fødeindtagelse følger af PONV, ligesom forsinket hjemsendelse kan forventes. Patienterne beskriver ofte PONV som den værste bivirkning efter anæstesi. Man kan på forhånd estimere risikoen for PONV hos den enkelte patient [2].

Der er publiceret mere end 30 systematiske review om PONV. I disse er der fokus på effektiviteten af propofol i stedet for inhalationsmidler, betydningen af kvælstofforilte, reverteringen af neuromuskulær blokade, effektiviteten af droperidol, 5HT-3-antagonister, dexamethason, metoclopramid, antihistamin og intervention til forebyggelse af opioidinduceret PONV [1, 3, 4].

Da de farmakologiske interventioner ikke er optimale, er forbundet med bivirkninger og for fleres vedkommende dyre, søges der efter alternative metoder [5]. Akupunkt P6-stimulation anvendes til forebyggelse af PONV som et alternativ til antiemetiske farmaka. Stimulationen gives som akupunktur, elektroakupunktur, laserakupunktur, transkutan elektrisk nervestimulation, akupunktstimulation eller akupressur. Stimulationen gives på akupunkt P6, som findes mellem palmaris longus-senen og flexor carpii radialis-muskulaturen 4 cm proksimalt for håndledsbøjningen. Mekanismen, hvorved akupunktur virker forebyggende på PONV, er ukendt.