

# Toll-like receptorer, nye behandlingsstrategier?

Forskningsårsstuderende Claus Vinter Bødker Pedersen,  
ledende overlæge Lars J. Østergaard,  
reservelæge Trine H. Mogensen,  
lektor Søren Riis Paludan &  
laboratorieleder Lone Skovbo Bertelsen

Århus Universitetshospital, Skejby,  
Infektionsmedicinsk Afdeling Q, og  
Aarhus Universitet, Afdeling for Medicinsk Mikrobiologi og  
Immunologi

## Resume

*Toll-like* receptorer (TLR) er en gruppe nyopdagede receptorer i det innate immunsystem, og de har vist sig at være det molekylære grundlag for den immunologiske aktivering. Opdagelsen af TLR har på afgørende vis øget forståelsen af immunsystemets rolle i sygdomspatiologi og giver nu anledning til nye antimikrobielle behandlingsstrategier. Artiklen beskriver nuværende viden om TLR's funktion ved udvalgte infektioner, deres mulige rolle i inflammatorisk tarmsygdomsgenese og TLR's centrale position i patofysiologien ved endotoksisk shock, hvilket man forsøger at udnytte til behandling.

De seneste års immunologiske forskning har budt på afgørende opdagelser, som nu udfordrer tidligere immunologiske dogmer og introducerer nye anti-mikrobielle behandlingsstrategier. Immunsystemets kardinalgenskab er evnen til at skelne kroppens egne strukturer (selv) fra fremmede strukturer (nonself) og aktiveres til destruktion af non-self, hvis noget sådant trænger ind i kroppen.

Den immunologiske overvågning varetages af immunsystemets to dele. Det uspecifikke/innate immunsystem, som aktiveres momentant ved patogeners indtrængen i kroppen og det specifikt/adaptivt immunsystem, der aktiveres senere i infektionsforløbet.

De eksakte aktiveringsmekanismer i det innate immunsystem har hidtil været ukendte, hvorfor man refererede til denne del af immunsystemet som uspecifik. Men opdagelsen af en gruppe immunologiske receptorer kaldet *toll-like* receptorer (TLR) har gjort det klart, at aktiveringsmekanismerne i det innate immunsystem i høj grad er specifikke, og at aktiveringen af den innate immunitet oftest, hvis ikke altid, er en forudsætning for aktivering af den adaptive immunitet. I dette perspektiv er de nyopdagede TLR det molekylære grundlag for den samlede immunologiske aktivering.

Opdagelsen af så fundamentale receptorer har ikke blot øget den immunfysiologiske indsigt, men også ført til revideret opfattelse af en række gammelkendte sygdommes patofysiologi. Endvidere har forskningen allerede ført til udvikling

af et nyt og lovende farmakon til behandling af endotoksisk shock.

I denne oversigt gives en kort introduktion til TLR, og nogle af de væsentligste fund i relation til infektionsmedicinske problemstillinger beskrives. Efterfølgende omtales TLR's mulige rolle ved inflammatoriske tarmsygdomme. Til sidst beskrives TLR's centrale rolle i patogenesen ved endotoksisk shock og den heraf følgende udvikling af eritoran, et farmakon, som tegner lovende til behandling af endotoksisk shock.

## TLR i den immunologiske aktivering

TLR er transmembrane, immunologiske receptorer, hvoraf 11 humane (TLR1-TLR11) er beskrevet [1]. De udtrykkes hovedsageligt i cellerne fra det innate immunsystem, men er også velbeskrevne i epitel- og endotelceller, adipocytter og monocytter [1, 2]. TLR hører til gruppen af *pattern recognition receptors*, som genkender konserverede molekylære strukturer kaldet *pathogen associated molecular patterns* (PAMP) [1].

PAMP er universelt kendetegnende for patogener og identiske for en lang række forskellige mikroorganismer. Ved at benytte sådan universelle non-selv-strukturer kan innate immunceller skelne et stort antal forskellige patogener fra selv ved hjælp af få receptorer (**Tabel 1**) [3]. Dette står i tydelig kontrast til de mekanismer, som kendes fra det adaptive immunsystem, hvor genetisk hypermutation under cellulær proliferation og betydeligt cellulært henfald forårsager den opnåede immunitet.

Stimulering af TLR fører via komplekse intracellulære signaleringsveje til cellulær aktivering med secernering af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og interferoner (IFN)

### Toll-like receptorer

Immunologiske genkendelsesmolekyler i det innate immunsystem

Sandsynligvis det molekylære grundlag for et samlet og organiseret immunologisk respons

Indeholder et stort potentiale til manipulation af det immunologiske respons

Giver nye muligheder for udvikling af antimikrobiel terapi

Giver anledning til fornyet anskuelse af gammelkendte sygdomme

Er helt centrale i patogenesen ved endotoksisk shock

Har givet anledning til udvikling af eritoran

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

samt til antigenpræsentation. På den måde aktiverer patogeners TLR-stimulation sandsynligvis det samlede immunologiske respons (**Figur 1**) [4].

### Viruserinfektioner

Vira er årsag til forskelligartede infektioner, som spænder fra godartede til livstruende. En vigtig del af patogenesen ved alvorlige virusinfektioner er udløst af uhensigtsmæssige immunologiske reaktioner, og øget forståelse af immunopatologien er derfor vigtig ved udvikling af behandling.

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er en hyppig og frygtet årsag til nedre luftvejsinfektioner hos neonatale. Infektionen er oftest mild, men enkelte får alvorlig bronkiolitis og pneumoni.

En vigtig virulensfaktor for RSV er F-protein, som er en in vitro-ligand for TLR4 [5]. Man har derfor studeret RSV-infektionen i en TLR4-defekt musemodel. Musene bærer imidlertid også en defekt i IL-12, hvilket har vanskeliggjort tolkningen af resultaterne [5]. Således fandt man i to studier et sværere sygdomsforløb hos TLR4/IL-12-defekte mus end hos kontrolmus. I det ene studie påviste man IL-12-defekten som værende årsagen, mens man i det andet fandt, at TLR4-defekten var årsagen [6, 7].

Mens de omtalte studier ikke gav entydigt svar på TLR4's rolle i RSV-infektion hos mus, har man i et studie med mennesker påvist involvering af TLR4 ved RSV-infektion [8].

I studiet blev det påvist, at to TLR4-*single nucleotide polymorphisms* (SNP), Asp299Gly og Thr399Ile, er associerede med den alvorlige RSV-manifestation. Man må derfor konstatere, at der findes evidens for, at TLR4 spiller en vigtig rolle ved RSV-infektion hos mennesker, mens betydningen hos mus er mere usikker.

Herpes simplex virus 1 og virus 2 (HSV-1 og HSV-2) er årsager til f.eks. herpes labialis, encefalitis og genitale infektioner. I to studier med mus har man undersøgt betydningen af TLR9-defekt ved infektion med HSV-1 [9] og HSV-2 [10]. I begge fandt man, at musenes dendritiske celler responderede på HSV via TLR9. Men ved in vivo-forsøg responderede såvel TLR9-defekte mus som kontrolmus på HSV-1-infektion, mens responset på HSV-2 hos TLR9-defekte mus var nedsat. Til sammenligning har man i et tredje studie undersøgt HSV-1-infektion i en murin model for encefalitis og fundet, at neonatale TLR2-defekte mus er resistente for HSV-1-infektionen [11]. Samlet må man således konkludere, at TLR9 sandsynligvis aktiveres af både HSV-1 og HSV-2 ved in vivo-infektion hos mus. Men mens TLR9 er afgørende for responset mod HSV-2, syntes TLR2 at være vigtig for responset mod HSV-1 [5].

Cytomegalovirus (CMV) er årsag til latente infektioner hos immunkompetente, men kan give alvorlige manifestationer, f.eks. CMV-pneumoni, hos immundefekte. I undersøgelser af det innate respons på CMV har man fokuseret på TLR3 [5].

**Tabel 1.** De 11 *toll-like* receptorer (TLR) hos mennesker og eksempler på deres *patogen associated molecular patterns* (PAMP). Venstre kolonne viser de 11 TLR fortløbende. Midterkolonnen viser de specifikke PAMP. Højre kolonne giver eksempler på mikroorganismer, som PAMP kan afledes fra, og sygdomsheder med påvist association til den enkelte receptor. Peptidoglycan er en vigtig bestanddel af alle grampositive bakteriers cellevæg. Di- og triacylerede lipopeptider forekommer på overfladen af henholdsvis mycoplasmer og membranbærende bakterier. Dobbeltstrengt RNA er et intermediet produkt eller et biprodukt, som ofte findes i cytosolen under viral replikation. Lipopolysakkarid udgør en væsentlig del af gramnegative bakteriers membran. Flagellin er en bestanddel af den bakterielle flagel og findes hos alle flagellate bakterier. Enkeltstrengt RNA kan afledes fra både humant og patogent DNA, men kun bestemte sekvenser af viral oprindelse er vist at aktivere TLR. Guanincytosinholdigt, umetyleret, dobbeltstrengt DNA er hyppigt forekommende hos bakterier og virus. I modsætning hertil er guanincytosinholdigt DNA sjældent i det humane genom og er metyleret, når det forekommer.

Toll-like receptorer	Patogen associated molecular patterns	Mikroorganismer og associerede sygdomme
TLR2	Peptidoglycan	Grampositive bakterier, f.eks. <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pneumoniae</i> . Men også herpes simplex-virus og måske cytomegalovirus
TLR2/1	Triacylerede lipopeptider	Bakteriers overflade
TLR2/6	Diacylerede lipopeptider	Mycoplasmas overflade
TLR3	Dobbeltstrengt DNA	Virus, f.eks. cytomegalovirus
TLR4	Lipopolysakkarid	Gramnegative bakterier, f.eks. <i>Staphylococcus Typhimurium</i> og ved SIRS. Men også <i>Staphylococcus pneumoniae</i> og respiratorisk syncytialvirus. Måske involveret i inflammatoriske tarmsygdomme
TLR5	Flagellin	Bakterieflagel, f.eks. <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Staphylococcus Typhimurium</i> . Måske involveret i inflammatoriske tarmsygdomme
TLR7	Enkeltstrengt RNA	Influenzavirus
TLR8	Enkeltstrengt RNA	Hiv-1
TLR9	Guanincytosinholdigt, umetyleret, dobbeltstrengt DNA	Viralt DNA, f.eks. herpes simplex-virus-2 og herpes simplex-virus-1. Bakterielt DNA. Måske involveret i inflammatoriske tarmsygdomme
TLR10	?	
TLR11	?	

DNA = deoxyribonukleinsyre; RNA = ribonukleinsyre; SIRS = *systemic inflammatory response syndrome*.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

I to studier har man påvist, at TLR3-defekte mus responderer dårligt på CMV-infektion, mens man i et tredje studie ikke kunne eftervise dette [12-14]. Trods dette misforhold betragtes TLR3 som værende involveret i responset på CMV, da man i det sidstnævnte studie ikke fokuserede på CMV-infektionen i detaljer [5].

Det er i øvrigt interessant, at man i in vitro-studier har påvist et TLR2 udløst respons på CMV-vioner [11]. Yderligere forskning i dette afventes.

TLR's rolle i den immunologiske aktivering gør det oplagt, at evolutionen har forsynet nogle mikroorganismer med funktioner, der hæmmer TLR-funktionen. Hepatitis C-virus (HCV), der er årsag til kroniske infektioner, koder for proteasen NS3-4A, som kan spalte proteiner i signalvejene for TLR [15]. Det kan være en af de mekanismer, der bidrager til etablering af den kroniske infektion [16]. En lignende mekanisme kendes hos koppevirus, der koder for to enzymer (A52R og N1L), som også interagerer med signaleringsvejene for TLR [17, 18]. I modsætning hertil har hiv udviklet mekanismer, som udnytter de mest centrale molekyler i signaleringsvejene for TLR i sin replikation. Man har i studier påvist, at stimulering af TLR2, TLR4 og TLR9 kan føre til øget hiv-replikering i mastceller [19] og i musemodeller [20]. Endvidere er det i kliniske studier vist, at koinfektion med HIV-1 og *Mycobacterium tuberculosis* medfører accelereret forløb af hiv-infektionen ved *M. tuberculosis*' stimulation af TLR2 [21].

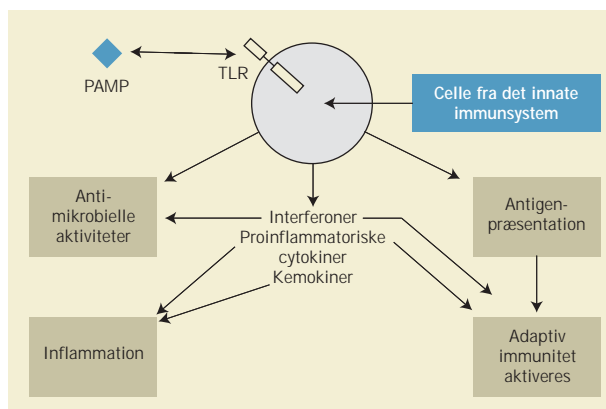
### Bakterielle infektioner

Bakterielle infektioner udgør hyppige kliniske problemstillinger, hvis manifestationer spænder fra selvlimiterende til hyperakutte. Ofte skyldes en væsentlig del af patogenesen ved de akutte infektioner et uhensigtsmæssigt immunologisk respons. Forståelsen af den immunologiske aktivering er derfor vigtig i forsøget på at behandle sådanne infektioner.

Bakterier opdeles traditionelt i grampositive (G-p) og gramnegative (G-n). G-p-bakteriers modtagelighed ved gramfarvning skyldes et højt indhold af peptidoglycan (PGN) i cellevæggen, mens G-n-bakteriers membran er karakteriseret ved et højt indhold af lipopolysakkarid (LPS).

I udforskningen af den immunologiske aktivering ved G-p-infektioner har man derfor fokuseret på TLR2, som er receptor for PGN, mens man i forskningen i G-n-infektioner har fokuseret på TLR4, som er receptor for LPS (Tabel 1).

*Staphylococcus aureus* er en velkendt G-p-kok, der er årsag til forskelligartede infektioner. I et musestudium af *S. aureus*-infektion har man sammenlignet betydningen af en defekt TLR2-receptor med betydningen af defekt i et koblingsprotein, som er nødvendigt for funktionen af alle TLR [22]. Ved intravenøs infektion med højdosis *S. aureus* havde musene i begge grupper signifikant højere mortalitet end kontrolmusene. Men ved infektion med lavdosis *S. aureus* havde TLR2-defekte mus samme mortalitet som kontrolmus, mens musene med det defekte koblingsprotein havde øget mortalitet i for-



**Figur 1.** Patogen associated molecular patterns (PAMP)s stimulering af de innate cellers toll-like receptorer (TLR) indleder aktiveringen af det samlede immunologiske respons. Aktiveringen leder direkte til opregulering af cellens antimikrobielle aktiviteter. Den stimulerede celle frigiver samtidig proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og interferoner. De proinflammatoriske cytokiner og kemokinerne virker rekrutterende og aktiverende på innate immunceller og medvirker til fremkaldelse af det akutte inflammatoriske respons. Interferonerne har både direkte antivirale effekter i inflammationsfokus og indflydelse på udviklingen af det adaptive immunrespons i samspil med de proinflammatoriske cytokiner. TLR-stimulation på professionelt antigenpræsenterende celler leder til deres modning og antigenpræsentation, hvorefter de vandrer til det lymfoide væv og aktiverer det adaptive immunrespons.

hold til kontrolmusene. Det indikerer altså, at TLR2 er aktiv ved *S. aureus*-infektion, men at andre TLR også er involverede.

*S. pneumoniae* er årsag til f.eks. pneumoni og meningitis. I et musestudie har man undersøgt TLR2's rolle i det immunologiske respons ved *S. pneumoniae*-meningitis og fundet øget mortalitet hos TLR2-defekte mus sammenlignet med hos kontrolmus selv under ceftriaxonbehandling af de TLR2-defekte mus [23]. I et andet studium har man undersøgt TLR4's rolle ved *S. pneumoniae*-induceret pneumoni og fundet øget mortalitet hos TLR4-defekte mus sammenlignet med kontrolmus [24]. Det er uafklaret, om både TLR2 og TLR4 er involveret i genkendelsen af *S. pneumoniae* in vivo, eller om forskellen skyldes forsøgsdesign.

*Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) er en G-n, flagellatstav, som forårsager akut gastroenteritis, og kan give alvorlige sequelae. I flere studier har man undersøgt *S. Typhimurium*-infektionen i musemodeller med defekt i forskellige dele af TLR4-receptoren. Helt summarisk fandt man i flere studier øget mortalitet blandt TLR4-defekte mus end blandt kontrolmus efter intraperitoneal infektion med *S. Typhimurium* [25]. Men i et enkelt studie, hvor *S. Typhimurium*-infektion ad den naturlige orale rute blev undersøgt, fandt man ingen forskel i mortaliteten mellem TLR4-defekte mus og kontrolmus [26]. Årsagen til dette er endnu ikke klarlagt.

*Escherichia coli* er en anden G-n stav, som er årsag til f.eks. urinvejsinfektioner (UVI) og sepsis. Studier af *E. coli*-induceret UVI har givet vigtig information om epitelets rolle i den im-

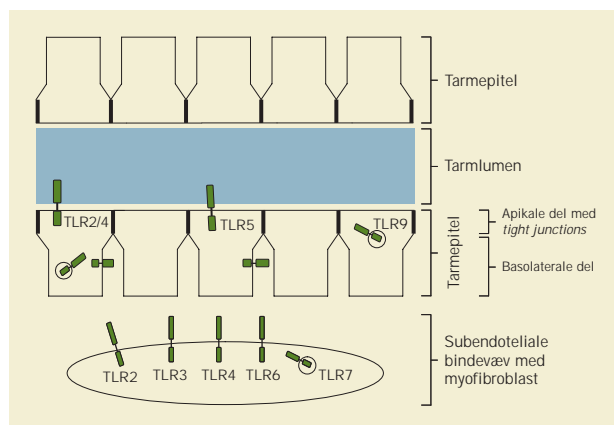
## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

munologiske aktivering in vivo. Ved intrauretral infektion med *E. coli* hos TLR4-defekte mus er der påvist et manglende inflammatorisk respons, som gør, at musene ikke clearer infektionen [25]. Ved at knoglemarvstransplantere musene med TLR4-udtrykkende stamceller genoprettes TLR4-ekspressionen på immunologiske celler, men ikke på epitelet. En sådan knoglemarvstransplantation restituerer kun det inflammatoriske respons delvist, og dermed er det sandsynliggjort, at epiteliale celler medvirker i dannelsen af det antiinfektive forsvar [27].

*Legionella pneumophila* er en flagellat, G-n bakterie, som er årsag til legionærsyge. I en menneskepopulation har man fundet en SNP i TLR5 (392Stop), som giver anledning til et stopcodon i og dermed tab af funktionel TLR5 [28]. I studiet påviste man, at denne SNP giver øget modtagelighed for legionærsyge, og påviser TLR5's betydning i immunresponsen hos mennesker.

### Inflammatorisk tarmsygdom og TLR

Inflammatoriske tarmsygdomme er karakteriserede ved en kontinuerlig ulcerativ inflammation i tarmen præget af periodisk aktivitet [29]. På cellulært niveau kendetegnes sygdommene af høj aktivitet i en række intracellulære signaleringsmolekyler, som er identiske med molekyler i signaleringsve-



**Figur 2.** Schematisk fremstilling af hypoteserne for tarmens tolerans for den naturlige tarmflora. Epitelceller i tarmen er polariserede med dannelse af en apikal og en basolateral overflade, som adskilles af impermeable *tight junctions* (fede sorte streger). Herved holdes epitelets basolaterale flader sterile og uden kontakt med mikrofloraen i tarm-lumen (blåt). Forekomst af mikroorganismer i basolaterallumen vil derfor repræsentere en manifesteret infektion. *Toll-like* receptor (TLR)2 og TLR4 (1. epitelcelle fra venstre): Der findes evidens for, at tarmepitelet in vivo opretholder tolerans for den naturlige tarmflora ved nedregulering af apikal TLR-ekspression og muligvis samtidig opregulering af TLR-antagonister. Endvidere peger resultaterne af nogle studier på, at relokering af TLR til det intracellulære kompartment eller den basolaterale overflade også bidrager til toleransen. TLR5 (3. epitelcelle fra venstre): Meget peger på, at den primære mekanisme til opretholdelse af tolerans er basolateral ekspression, men ekspression af TLR-antagonister i epitelet er også en mulighed. TLR9 (5. epitelcelle fra venstre): Denne receptor udtrykkes kun i det endosomale kompartment, hvor tilstedeværelsen af bakterier altid vil repræsentere en manifesteret infektion. Yderligere har in vitro-studier givet evidens for, at intestinale myofibroblaster kan inducere til ekspression af TLR2, TLR3, TLR4, TLR6 og TLR7. Således er det muligt, at en del af den immunologiske overvågning foregår subendotelialt.

jene for TLR [29]. Det er således fristende at forestille sig en sammenhæng mellem TLR og inflammatorisk tarmsygdom. Forekomsten af den naturlige tarmflora, der karakteriseres af samme PAMP som patogene tarmbakterier, stiller i den kontekst særlige krav til TLR-funktionen i tarmen, der skal udvise tolerans for den naturlige tarmflora, men aktiveres ved infektion. I nuværende hypoteser for mekanismerne bag denne tolerans peger man på subcellulær distribution af TLR og ekspression af TLR-antagonister som centrale elementer i dens opretholdelse (Figur 2). Ligeledes peger resultaterne af såvel eksperimentelle som kliniske studier på, at svigt i disse mekanismer er medvirkende årsag til inflammatorisk tarmsygdom.

I et studie har man fundet øget TLR4-ekspressionen i colonvæv fra patienter med morbus Crohn (MC) og colitis ulcerosa (CU) [30]. I overensstemmelse hermed har man i to studier påvist korrelation mellem TLR4-SNP og udviklingen af MC og CU [30]. Undersøgelser af colonvæv fra CU-patienter har vist nedreguleret aktivitet af en vigtig TLR-antagonist [31]. Der er også evidens for involvering af TLR5 ved MB. I et studie har man i serum hos MB-patienter påvist antistoffer mod flagellin, afledt fra bakterier tilhørende den normale tarmflora [32]. Man fandt yderligere, at antistoftiteren kunne korreleres med graden af tarminflammation i en musemodel.

Samlet set indikerer ovenstående altså et element af TLR-dysfunktion i inflammatoriske tarmsygdommes patogenese. Men der findes også evidens for, at TLR kan indgå i tarmbeskyttende effekter.

Probiotika er bakteriestammer med gunstige effekter i tarmen, bl.a. beskytter de mod MB og CU [33]. I et studie har man i en musemodel for colitis påvist, at TLR9-defekte mus ikke har samme beskyttende effekt af probiotika som kontrolmus, og endvidere at de beskyttende effekter skyldes Ds-DNA fra probiotika, som netop er PAMP for TLR9 [34]. Dette støttes af et andet studie, hvori man har fundet signifikant association mellem en SNP i TLR9 og MC [32].

Der tegner sig altså et komplekst billede af TLR's funktioner i tarmepitelet. Yderligere forskning på området vil forhåbentlig udvide og forbedre vores muligheder i behandlingen af inflammatoriske tarmsygdomme.

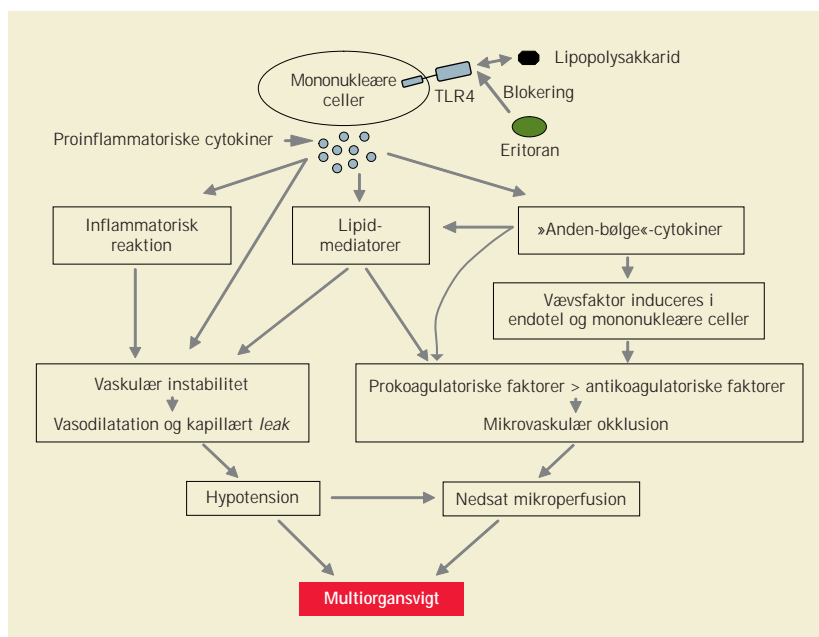
### Gramnegativ sepsis, endotoksinshock og eritoran

LPS er PAMP for TLR4 og det kausative agens ved endotoksinshock, det fuldt udviklede forløb af G-n sepsis. Det kliniske billede præges af intravaskulær koagulation, ødemer, hypotension og nedsat organoperfusion, hvilket leder til multiorgansvigt (Figur 3) [35].

I tidlige undersøgelser har man påvist, at mus med defekter i TLR4-receptoren var hyporesponsive for LPS [36, 37]. Senere fandt man yderligere korrelation mellem flere SNP i TLR4 og såvel incidensen som mortaliteten af endotoksinshock hos mennesker [37]. Forståelsen af TLR4's rolle i patogenesen ved endotoksinshock førte til forsøg med at fremstille stoffer, som kan blokere LPS's aktivering af TLR4. Til formå-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Figur 3.** Endotoksinshock karakteriseres klinisk ved hypotension, ødemdannelse, intravaskulær koagulation og multiorgansvigt. Tilstanden skyldes frigørelse af proinflammatoriske cytokiner efter lipopolysakkaridstimulation af toll-like receptor (TLR)4 på innate mononukleære celler. De proinflammatoriske cytokiner fremkalder universel inflammation, frigørelse af yderligere cytokiner (»anden bølge-cytokiner«) og lipidmediatorer. Cytokiner og lipidmediatorer forskyder balancen i det hæmostatiske system til fordel for prokoagulatoriske faktorer, hvorved intravaskulær koagulation opstår, og organperfusionen hæmmes. I samme seance fører proinflammatoriske cytokiner, lipidmediatorer og inflammation til vaskulær instabilitet med tab af volumen fra blodbanen til vævet under dannelse af ødemer. Den intravaskulære dehydrering giver anledning til nedsat perfusionsstryk, som i samspil med den mikrovaskulære okklusion forårsager organiskæmi og ultimativt leder til multiorgansvigt.



let isolerede og modificerede man en del af LPS fra *Rhodobacter capsulatus* og *R. sphaeroides*, som har potente LPS-antagonistiske egenskaber [38]. Den fremstillede antagonist (eritoran) har vist meget lovende resultater i fase I-forsøg. Stoffet tåles således af forsøgspersoner og blokerer LPS-induceret TNF- $\alpha$ -frigivelse i fuldblod udtaget fra forsøgspersonerne efter eritoraninfusion [39].

Næste skridt har været at teste eritoran i en endotoksinmodel hos mennesker, hvor der indgives en lille mængde endotoksinopløsning til forsøgspersonerne. Normalt fremkalder det kliniske symptomer og paraklinisk stigning i serum IL-6, TNF- $\alpha$  og C-reaktivt protein (CRP) [38]. Men når disse personer modtager eritoraninfusion, blokeres de kliniske symptomer, og samtidig reduceres IL-6 og TNF- $\alpha$ -frigivelsen mere end 99%, mens CRP-stigningen reduceres med mere end 91% [40]. På baggrund af ovenstående forsøg er eritoran nu overgået til kliniske fase II-studier. Resultaterne af disse undersøgelser afventes stadig.

### Konklusion

Opdagelsen og udforskningen af TLR har på afgørende vis øget indsigten i immunologiske aktiveringsmekanismer. Det er således blevet klart, at den innate immunitet er særdeles specifik, og at aktiveringen af det samlede immunsystem er tættere forbundet end tidligere antaget. Den øgede forståelse af de immunologiske aktiveringsmekanismer indeholder potentialet til, at kunne manipulere immunologisk over- og underreaktion, som er en væsentlig del af patogenesen ved en lang række sygdomme. Således har man allerede udviklet eritoran, som repræsenterer en ny tankegang inden for antimikrobiel terapi, der bygger på indgriben i interaktionen mel-

lem mikroorganisme og immunsystem i stedet for i mikrobielle metaboliske processer. Den øgede forståelse for immunologiske aktiveringsmekanismer har også givet muligheden for at betragte og måske på længere sigt behandle gammelkendte sygdomme som inflammatorisk tarmsygdom ud fra et nyt perspektiv. Således betyder den rivende udvikling på det beskrevne område, at vi i fremtiden sandsynligvis vil se en række nye behandlinger rettet specifikt mod disse receptorer eller deres signaleringsveje.

Korrespondance: Claus Vinter Bødker Pedersen, Infektionsmedicinsk Forskningslaboratorium, Afdeling Q, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: claus\_vinter@hotmail.com

Antaget: 30. oktober 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76.
2. Basset C, Holton J, O'Mahony R et al. Innate immunity and pathogen-host interaction. *Vaccine* 2003;21(suppl 2):S12-23.
3. Hallman M, Ramet M, Ezekowitz RA. Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatr Res* 2001;50:315-21.
4. Blach-Olszewska Z. Innate immunity: cells, receptors, and signaling pathways. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2005;53:245-53.
5. Mogensen TH, Paludan SR. Reading the viral signature by toll-like receptors and other pattern recognition receptors. *J Mol Med* 2005;83:180-92.
6. Haynes LM, Moore DD, Kurt-Jones EA et al. Involvement of toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus. *J Virol* 2001;75:10730-7.
7. Ehl S, Bischoff R, Ostler T et al. The role of toll-like receptor 4 versus interleukin-12 in immunity to respiratory syncytial virus. *Eur J Immunol* 2004; 34:1146-53.
8. Tal G MA, Dalal I, Cesar K et al. Association between common toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis* 2004;189:2057-63.
9. Krug A, Luker GD, Barchet W et al. Herpes simplex virus type 1 activates murine natural interferon-producing cells through toll-like receptor 9. *Blood* 2004;103:1433-7.
10. Lund J, Sato A, Akira S et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 198:513-20.
11. Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1315-20.
  12. Hoebe K, Du X, Georgel P et al. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature* 2003;424:743-8.
  13. Tabeta K, Georgel P, Janssen E et al. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3516-21.
  14. Edelmann KH, Richardson-Burns S, Alexopoulou L et al. Does toll-like receptor 3 play a biological role in virus infections? *Virology* 2004;322:231-8.
  15. Stack J, Haga IR, Schroder M et al. Vaccinia virus protein A46R targets multiple Toll-like-interleukin-1 receptor adaptors and contributes to virulence. *J Exp Med* 2005;201:1007-18.
  16. Li K, Foy E, Ferreone JC, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2992-7.
  17. Harte MT, Haga IR, Maloney G, et al. The poxvirus protein A52R targets Toll-like receptor signaling complexes to suppress host defense. *J Exp Med* 2003; 197:343-51.
  18. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004;303: 1529-31.
  19. Sundstrom JB, Little DM, Villinger F et al. Signaling through Toll-like receptors triggers HIV-1 replication in latently infected mast cells. *J Immunol* 2004;172:4391-401.
  20. Bafica A, Scanga CA, Schito M et al. Influence of coinfecting pathogens on HIV expression: evidence for a role of Toll-like receptors. *J Immunol* 2004; 172:7229-34.
  21. Bafica A, Scanga CA, Schito ML et al. Cutting edge: in vivo induction of integrated HIV-1 expression by mycobacteria is critically dependent on toll-like receptor 2. *J Immunol* 2003;171:1123-7.
  22. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003;85:85-95.
  23. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to *Streptococcus pneumoniae* meningitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis* 2002; 186:798-806.
  24. Branger J, Knapp S, Weijer S et al. Role of Toll-like receptor 4 in gram-positive and gram-negative pneumonia in mice. *Infect Immun* 2004;72:788-94.
  25. Philpott DJ, Girardin SE. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection. *Mol Immunol* 2004;41:1099-108.
  26. Fierer J, Swancutt MA, Heumann D, et al. The role of lipopolysaccharide binding protein in resistance to *Salmonella* infections in mice. *J Immunol* 2002;168:6396-403.
  27. Schilling JD, Martin SM, Hung CS et al. Toll-like receptor 4 on stromal and hematopoietic cells mediates innate resistance to uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4203-8.
  28. Underhill DM. Toll-like receptors and microbes take aim at each other. *Curr Opin Immunol* 2004;16:483-7.
  29. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
  30. Harris G, KuoLee R, Chen W. Role of toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2006;12:2149-60.
  31. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:1265-76.
  32. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005;174:4453-60.
  33. Chermesh I, Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: where are we in 2005? *World J Gastroenterol* 2006;12:853-7.
  34. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004;126:520-8.
  35. Horner C, Bouchon A, Bierhaus A et al. Role of the innate immune response in sepsis. *Anaesthesist* 2004;53:10-28.
  36. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:557-61.
  37. Schroder NW and Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:156-64.
  38. Hawkins LD CWJ, Rossignol DP. Inhibition of endotoxin response by synthetic TLR4 antagonists. *Cur Top Med Chem* 2004;4:1147-71.
  39. Rossignol DP, Wasan KM, Choo E et al. Safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and plasma lipoprotein distribution of eritoran (E5564) during continuous intravenous infusion into healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3233-40.
  40. Lynn M, Wong YN, Wheeler JL et al. Extended in vivo pharmacodynamic activity of E5564 in normal volunteers with experimental endotoxemia [corrected]. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:175-81.

## Behandling med kosmetiske bløddelsfyldere

Læge Jacob Pontoppidan Thyssen, overlæge Lise H. Christensen & overlæge Claus O.C. Zachariae

Gentofte Hospital, Dermatologisk Afdeling, og  
Bispebjerg Hospital, Patologisk Afdeling

I de senere årtier har der i befolkningen været en stigende efterspørgsel efter skønhedskirurgi. Til udbedring af aldersrelaterede ændringer i bløddelsvæv og hud kan der anvendes injektion af bløddelsfyldere. Injektionerne udføres primært af sygeplejersker, læger uden subspeciale, plastikkirurger, øre-næse-hals-læger og hudlæger. Bløddelsfyldere anvendes desuden til behandling af traume- og hiv-patienter. Sidstnævnte kan få lipoatrofi i ansigtet som følge af den antiretrovirale behandling [1].

Der eksisterer i dag et bredt spektrum af bløddelsfyldere. Uanset hvilket produkt man vælger, er det vigtigt, at det er nemt at administrere, samtidig med at det giver et kosmetisk godt resultat. Materialet må hverken være toksisk, immunogent eller karcinogent, og det skal være 100% sterilt. Nogle bløddelsfyldere har fået deres egen niche, mens andre efterhånden er blevet fravalgt pga. komplikationer [2, 3].

### Inddeling

Kosmetiske bløddelsfyldere kan anvendes til injektion i enten subcutis eller dermis, afhængigt af produktets oprindelse. Biologiske produkter kan være autologe (væv eller dyrkede celler fra patienten selv), allogene (væv fra kadavere) eller xenogene (væv fra dyr eller deres produkter). Autolog fedttransplantation er tidskrævende, og resultaterne er varierende pga. en uforudsigelig resorptions hastighed [4].