



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Crohns sjukdom

## orsaker och behandling

Ida Netzel

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2009  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

I gruppen inflammatoriska tarmsjukdomar ingår Crohns sjukdom tillsammans med ulcerös och mikroskopisk kolit. De är autoimmuna sjukdomar med inflammationer och sår i tarmen. Vanligtvis harmlösa tarmbakterier från normalfloran tar sig igenom slemhinnebarriären till lymfoidvävnaden, där T-celler och makrofager finns. T-cellerna och makrofagerna aktiveras och orsakar vävnadsskador. Genom T-celler utvecklar kroppen en fördröjd överkänslighet som ger upphov till kronisk inflammation. I vanliga fall blir reaktionen kort, men defekter i immunregleringen gör att reaktionen fortsätter.

Crohns sjukdom kan bero på mutationer, både ärftliga och inte nedärvda, och de hypoteser som många forskare tror på är mutationer i kaspasaktiverings- och rekryteringsdomän 15 (CARD15). Just i CARD15 finns det tre vanliga mutationer: R702W, G908R och L1007fs. Sjukdomen beror inte enbart på mutationerna, utan det behövs även något som sätter igång utvecklingen av Crohns sjukdom.

Vid CARD15-mutationer fungerar inte korstoleransen mellan CARD15 och toll-liknande receptorer (som kontrollerar sekretion av tumörnekrosfaktor- $\alpha$ ) och korstoleransen mellan CARD15 och interleukin 8 som lockar neutrofiler till infektionsställen. Muramyldipeptid är ett fragment från bakteriecellväggar som forskare använder vid stimuleringsförsök, där muramyldipeptid stimulerar celler att ge samma respons som mot bakterier. Detta gör att forskare kan studera hur muterade celler reagerar mot bakterier och då även hur immunförsvaret fungerar hos personer med olika sjukdomar.

Personer med Crohns sjukdom äter mediciner för att undvika att få skov dvs. sjukdomens aktiva perioder. Mediciner mot sjukdomen är antiinflammatoriska och immunhämmande, och några verkningsämnen är mesalazin, azatioprin och antikroppar mot tumörnekrosfaktor- $\alpha$ . För de med en väldigt svår form av sjukdomen finns aferesbehandling där man tar bort de sjukdomsaktiverade vita blodkropparna. Behandlingar som är immunhämmande ger en ökad risk för olika cancerformer. Läkemedel med infliximab (antikroppar mot tumörnekrosfaktor- $\alpha$ ) kan ge upphov till svåra infektioner, demyeliniserande sjukdomar och aktivera latent tuberkulos.

## Immunologisk ordlista

**Antigen** är en molekyl som binds av antikroppar och receptorer på T-celler.

**B-celler** är lymfocyter som producerar antikroppar.

**Cytokiner** är signalproteiner som förmedlas vid inflammation och immunsvaret, och skickas ut av många olika celler.

**Dendritiska celler** finns i epitel och lymfoidvävnad, och de fångar upp mikrober och presenterar deras peptider för naiva T-celler.

**Interferoner (IFN)** är cytokiner. Ett exempel är IFN- $\gamma$  som skickas från T-celler och NK (naturliga mördar)-celler för att aktivera makrofager.

**Interleukiner (IL)** är cytokiner.

**Kemokin** är en cytokin som stimulerar leukocyters rörelse och reglerar förflyttningen av dem från blod till vävnad.

**Komplement** är ett system där komplementfaktorer binder till antikroppskomplex. Efter ett par kaskadsteg med komplementfaktorer lyseras slutligen antikroppskomplexet och dess inbundna antigen i en cell.

**Lipopolysackarider (LPS)** finns hos bakterier och den känns igen som främmande av receptorer på kroppens celler. LPS har fyra aminosyror per monomer.

**Makrofager** är fagocyterande leukocyter i vävanden, och är de i blodet kallas de för monocyter. De fagocyterar mikroorganismer, släpper ut proinflammatoriska cytokiner och presenterar antigenpeptider för T-hjälparceller.

**Monoklonala antikroppar** är antikroppar som är specifika för ett speciellt antigen.

Antikroppar är immunoglobuliner (Ig) som antigen är fria i blodet eller fastsittande receptorer på B-celler.

**Muramyldipeptid (MDP)** är det minsta fragment man kan få ut av spjälkat peptidoglykan, som finns i bakteriers cellväggar och används därför i olika stimuleringsförsök.

**Neutrofiler** är fagocyterande granulocyter som är aktiva vid akut inflammationsreaktion på bakterieinfektioner.

**Nukleär faktor-kappa B (NF $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B)** är en proinflammatorisk molekyl, som är en viktig transkriptionsfaktor både i det ospecifika och i det specifika immunsvaret.

**Större histokompatibilitetskomplex (MHC, major histocompatibility complex)**

presenterar antigenpeptider för T-celler. MHC klass I visar cytoplasmiska peptiden för T-mördarceller. MHC klass II visar extracellulära peptider för T-hjälparceller.

**T-celler** är aktiva i det specifika immunförsvaret. Lymfocytiska hjälparceller, CD4<sup>+</sup> T-celler, aktiverar makrofager och stimulerar B-celler att producera antikroppar. Dessa T-hjälparceller kan delas in i T<sub>H</sub>1 (stimulerar fagocytiskt försvar mot infektioner) och T<sub>H</sub>2 (stimulerar IgE, eosinofiler och mastceller). Även T<sub>H</sub>17 är en underenhet till T-hjälparceller, och den frisätter bl.a. IL-17 i försvaret mot bakterieinfektioner och vid patogenrespons vid autoimmuna sjukdomar. Cytotoxiska lymfocyter (T-mördarceller), CD8<sup>+</sup> T-celler, känner igen och dödar celler som infekterats av virus eller andra intracellulära mikrober.

Reglerande T-celler, T<sub>reg</sub>-celler, nedreglerar immunologisk aktivitet genom att styra aktivering av T-celler, och de är viktiga för att behålla toleransen till ens egna antigener.

**Toll-liknande receptorer (TLR, toll-like receptor)** är receptorer som sitter på cellytan för att känna igen mikrobiella strukturer och ge signaler till det ospecifika immunförsvaret om aktivering.

**Tumörnekrosfaktor (TNF)** är en cytokin som olika fagocyter frisätter för att locka neutrofiler och monocyter till infektionsställen. TNF inducerar feber och stimulerar endotelceller i kärlsystemet att uttrycka nya fästande molekyler. TNF- $\alpha$  är en proinflammatorisk signalsubstans som aktiverar makrofager till infektionsstället.

(Abbas m.fl. 2007a)

## Inledning

Orsaken till Crohns sjukdom är fortfarande okänd, men forskning får fram fler och fler troliga hypoteser. Något som forskare tror mycket på är mutationer i kaspasaktiverings- och rekryteringsdomän 15, dvs. CARD15-genen (Berrebi m.fl. 2003, Kullberg m.fl. 2007, Lesage m.fl. 2002), och att sjukdomen beror på en kombination av mutationer och miljöfaktorer (Gasche och Grundtner 2005). Det gäller att ge patienter bra livskvalitet och då inkluderas kunskapen och förståelse om vad det är för sjukdom de har.

Crohns sjukdom är även svår att diagnostisera. Många patienter får bara diagnosen ”obestämd kolit” (Brinkberg-Lapidus 2008), och de kan då ha Crohns sjukdom eller någon form av kolit. I och med denna osäkerhet är det svårt att ge en bra behandling. En del mediciner för dessa patienter är framtagna för andra hälsotillstånd, där det föreligger liknande behov av att hämma immunförsvaret. En del behandlingar ger dessutom svåra bieffekter.

Arbetets syfte är att beskriva olika hypoteser om sjukdomens orsak, hur sjukdomen behandlas och vilka mediciner som används.

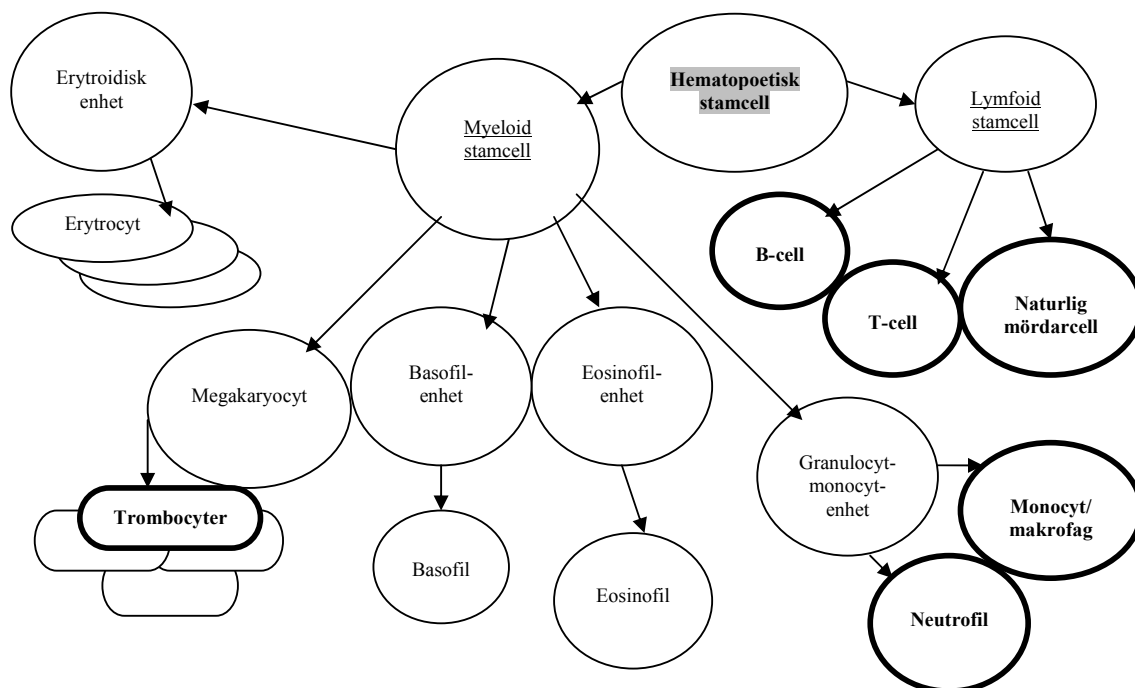
## Immunförsvaret och inflammatoriska tarmsjukdomar

### Immunförsvaret och överkänslighet

Det specifika (adaptiva) immunförsvaret kan ge immunsvår som kallas överkänslighet och beror på att kroppen på något sätt blivit utsatt för ett ofarligt antigen som den ändå reagerar mot. Normalt ska det ges ett immunsvår på endast farliga antigener. Blir sedan immunförsvarets respons okontrollerad eller samtidigt riktad mot kroppens egen vävnad utvecklas en form av sjukdom. De sjukdomar där immunförsvaret brister i självtolerans och reagerar på kroppens egna antigener (egna proteiner), och försvaret därför angriper egna celler och vävnader kallas autoimmuna sjukdomar. I den gruppen av sjukdomar ingår inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD, inflammatory bowel disease). Om det har bildats en överkänslighet mot ett antigen är det svårt att få stopp eller kunna kontrollera känsligheten mot precis det antigenet, eftersom det finns många positiva återkopplingar i immunförsvaret som driver på kedjereaktionerna. Är det dessutom ett eget antigen som försvaret reagerar emot blir överkänsligheten kronisk, eftersom immunförsvaret då hela tiden aktiveras av kroppens egna proteiner. (Abbas m.fl. 2007b)

IBD hör till den grupp av sjukdomar som orsakas av självaktiverande T-celler (för T-celler se figur 1). Dessa T-celler gör antingen så att man utvecklar en fördröjd överkänslighet (ungefär som när man får nickelallergi) eller så dödar T-cellerna olika målceller. Fördröjd överkänslighet (DTH, delayed-type hypersensitivity) ger upphov till kronisk inflammation som orsakas av  $T_H1$ -celler (en slags lymfocytisk hjälparcell) och T-mördarceller. De skickar ut olika cytokiner (signalsubstanser) bl.a. interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) och tumörnekrosfaktor (TNF, tumor necrosis factor), som aktiverar makrofager. Makrofager (se figur 1) orsakar vävnadsskador genom att producera lysosomala enzymer, kväveoxid, mellansteg till reaktivt syre och proinflammatoriska cytokiner. Aktiva T-celler i skadad vävnad ger en stark respons mot mikrober, och vaskulära endotelceller i den skadade vävnaden uttrycker ökad mängd cellytsproteiner som reglerar cytokinerna. Cytokiner, t.ex. IFN, har en positiv reglering av det större histokompatibilitetskomplexet (MHC, major histocompatibility complex) klass II, som styr antigenpresentationen för T-cellerna. Vid kronisk fördröjd överkänslighet uppstår fibros,

dvs. fibrös bindväv bildas som en reparationsprodukt, pga. alla cytokiner och tillväxtfaktorer. (Abbas m.fl. 2007b)



Figur 1. Hematopoetiskt träd. B- och T-celler kallas även lymfocyter. Till leukocyter (vita blodkroppar) hör agranulocyter (monocyter, T- och B-celler) och granulocyter (basofiler, eosinofiler och neutrofiler). Megakaryocytan delas upp i mindre fragment, trombocyter, som koagulerar blodet och kallas även röda blodplättar. Erythrocyter är de röda blodkropparna som transporterar syre. Fetmarkerade celler nämns i texten. Omarbetad efter Abbas m.fl. 2007c.

### Inflammatoriska tarmsjukdomar

Genetiken bestämmer hur immunförsvaret reagerar mot vissa antigener och olika kombinationer av multipla genetiska mutationer kan orsaka en specifik sjukdom hos en individ. Genetiska defekter (mutationer) associeras med immunmedierade inflammatoriska sjukdomar (IMID, immune-mediated inflammatory disorders) och dessa defekter gör att det sker en ohejdbar inflammation som immunsvaret på ett igångsättande antigen från omgivningen. I gruppen IMID ingår bl.a. IBD, reumatoid artrit (ledgångsreumatism) och psoriasis. I IBD verkar bakterier från den normala tarmfloran ta sig genom slemhinnebarriärerna, som ska skydda kroppen från allt som kan tänkas komma från omvärlden. Dessa i vanliga fall ofarliga bakterier släpper igenom sina produkter till lymfoidvävnaden i slemhinnorna där makrofager, dendritiska celler och T-celler finns och som då kan aktiveras. Reaktionen är i vanliga fall kort och kontrollerad, men i IMID gör den defekta immunregleringen att reaktionen fortsätter. Aktiverade T-celler och makrofager skickar ut signalämnen som varken är vävnads- eller antigenspecifika, vilket visar att IMID inte ger en respons som helt överensstämmer med autoimmunitet. Autoimmunitet är då immunförsvaret reagerar mer antigenspecifikt på kroppens egna antigener. (Mayer 2003)

De som har IBD har en ökad risk för tjock- och ändtarmscancer. Det börjar med en godartad polyp i tjock- eller ändtarmen som sedan börjar växa ohämmat och sprider sig med hjälp av metastaser (Kirurgiska kliniken 2008c). Även artrit (ledinflammation) och artralgi (ledvärk) ökar vid IBD, men diffusa muskel- och ledbesvär kan också vara biverkningar av mediciner

man får (Brinkberg-Lapidus 2008). Det är ibland svårt att se skillnad på de olika sjukdomarna inom gruppen IBD. Att säga att en person har IBD kan ibland vara den närmaste diagnos man kommer. 10-15 % av patienter med någon form av kolit (inflammation i tarm) kan inte få en mer preciserad diagnos, om det är Crohns sjukdom (CD, Crohn's disease, som även kallas Morbus Crohn) eller ulcerös kolit (UC, ulcerative colitis) som de har, utan dessa patienter får diagnosen "obestämd kolit" (Brinkberg-Lapidus 2008).

### *Crohns sjukdom*

Crohns sjukdom är en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och hör därför till IBD-gruppen, där även mikroskopisk kolit och UC ingår. Som beskrivits ovan beror CD på att T-celler reagerar på mikrober och egna antigener i tarmen. Sjukdomen är aktiv i vissa tidsperioder, skov, och däremellan känner personer med CD inte av sjukdomen lika mycket.

Sjukdomen kan drabba slemhinnorna från mun till ändtarmsöppning, men vanligast är CD i tjocktarmen eller i slutet av tunntarmen. CD börjar som ett litet sår ovan en lymffollikel i tarmen, som sedan utvecklas till större oregelbundna djupare sår med friska partier mellan de inflammerade (Brinkberg-Lapidus 2008). Sjukdomen utvecklas före 30 års ålder och är vanligare i norra Europa och Nordamerika än i Sydeuropa, Afrika och Asien. I Sverige är det 0,2 % av den vuxna befolkningen som har CD, och det finns ingen större skillnad mellan könen (Brinkberg-Lapidus 2008).

CD kommer oftast smygande med trötthet, viktnedgång, diarré, buk- och magsmärter, kramper och feber. Sjukdomen gör att man har sämre näringsupptag, och även lätt drabbas av järn-, vitamin- och mineralbrist. Avstannad kroppstillväxt hos barn är ett tidigt symptom, likaså en försenad pubertet (Büller 1997). Barn med IBD är kortväxta, och kortväxthet är vanligast hos barn och ungdomar med CD där hela 30 % har en minskad kroppstillväxt (Büller 1997). Av inflammationen och den förlorade aptiten är det lätt att dessa patienter drabbas av undernäring, och som följd drabbas de av depression (Büller 1997). Buller (1997) förespråkar att de ska äta 150 % av den rekommenderade dagliga intaget för energi och protein, för näringsbehandling är lika effektiv som behandling med steroider för att minska sjukdomen hos barn enligt honom.

Sjukdomens utveckling under de tre första åren efter diagnostiseringen har ett starkt samband med den framtida sjukdomsaktiviteten, men 10 % av patienterna har bara ett skov (Brinkberg-Lapidus 2008). Efter tio år med sjukdomen har 16 % fått en ändrad sjukdomslokalisering, medan upp mot 50 % har att sjukdomen manifesterar sig på ett annat sätt än tidigare, från inflammatoriskt till stenoserande (förträngningar) eller fistlar (Brinkberg-Lapidus 2008). Fistlar är förbindelsegångar mellan olika delar av tarmen eller mellan tarm och hud (Gastromedicin 2008). Personer med CD kan få analfistlar och analfissurer. Analfistel är en svårbehandlad liten tunnel mellan slutet på ändtarmen och huden runt ändtarmsöppningen, som leder till läckage av blod, avföring och gaser (Kirurgiska kliniken 2008a). Analfissur är spricka i ändtarmsöppningen som kan leda till smärta och blödningar (Kirurgiska kliniken 2008b). Fissurer och fistlar förekommer hos 15-25 % av alla personer med CD (Brinkberg-Lapidus 2008).

Personer med CD kan drabbas av ögoninflammationer, och gallstenssjukdomar förekommer hos 25 % av alla personer med CD. Vid kolorektal (tjock- och ändtarm) CD är det en ökad risk för cancer, och personer med någon form av CD har ökad risk för tunntarmscancer jämfört med personer utan CD. (Brinkberg-Lapidus 2008)

### *Jämförelser mellan Crohns och andra sjukdomar*

Många sjukdomar liknar CD på ett eller annat sätt. Personer med CD har ungefär lika många T-hjälparceller, T-mördarceller, B-celler och reglerande T-celler (T<sub>reg</sub>-celler) per kvadratmillimeter lamina propria (mellanepitelet i tarmslemhinnan) som personer med kronisk granulomatös sjukdom (Liu m.fl. 2009). De enda celler som skiljer sig mellan de två grupperna är makrofagerna, som är betydligt fler hos personerna med CD (Liu m.fl. 2009). Kronisk granulomatös sjukdom är en ärftlig sjukdom med brister i immunförsvaret.

En IBD som ligger nära CD är UC, t.ex. kommer båda i skov. UC innebär en sårig inflammation i tjock- och ändtarm som är en mer ytlig inflammation än CD (Gastromedicin 2008) och den är aldrig i tunntarmen som CD kan vara (Halfvarson 2008). I akut UC är det en inflammation i lamina propria med mononukleära celler och reducerat antal bågarceller (celler som bildar slem i tarmens epitel) (Halfvarson 2008). Personer med UC får fler förändringar i lever och gallväggar än personer med CD, och personer med UC har ökad risk att utveckla tjock- och ändtarmscancer (Brinkberg-Lapidus 2008).

En annan IBD är mikroskopisk kolit, som inkluderar olika diarrésjukdomar med ökat antal T-mördarceller i ytepitelet och förhöjda immunoglobulin (Ig)M-nivåer. De två vanligaste formerna är kollagen kolit och lymfocytär kolit. Vävnadsförändringar vid kollagen kolit är kronisk inflammation med förtjockat kollagenlager, ytepitelskada med tillplattade och avlossade epitelceller och mest lymfocyter och plasmaceller (B-minnesceller) i lamina propria. Biopsier med snittprover tas för att diagnostisera denna sjukdomsform genom att studera kollagenskiktets tjocklek. Vid lymfocytär kolit finns ytepitelskada och kronisk inflammation i lamina propria med en ökning av lymfocyter i ytepitelet, dock inget förtjockat kollagenlager som i kollagen kolit. Vid båda dessa former av mikroskopisk kolit har 40 % av personerna även en eller flera associerade autoimmuna sjukdomar, i många fall är det glutenintolerans. (Bohr 2008)

## **Orsak och diagnostisering vid Crohns sjukdom**

### **Orsak**

Man tror att CD beror på ärftliga mutationer, eftersom personer med någon förälder eller något syskon med CD lider högre risk att utveckla sjukdomen. I en svensk studie med enäggstvillingar, där den ena i tvillingparet hade CD, fann man att inom två år insjuknade 50 % av de andra tvillingarna också (Brinkberg-Lapidus 2008).

Men sjukdomen aktiveras inte förrän något från omgivningen sätter igång den, genom att försämra kroppens immunförsvaret så att motståndskraften mot bakterier och främmande ämnen i tarmen blir nedsatt. En bra liknelse som Gasche och Grundtner (2005) har är att man kan se sjukdomen som att det är den genetiska variationen som laddar vapnet, men det är omgivningens faktorer som trycker på avtryckaren. Det finns många olika förslag på vad som kan ha en bidragande orsak till att CD aktiveras. Exempelvis finns iranska studier om att en uppväxt med kylskåp i hemmet skulle aktivera CD (Malekzadeh m.fl. 2009), för man äter då mycket konserverad och nedkyld mat och hypotesen kallas därför ”den kalla kedjehypotesen”. Det enda man har funnit hittills med en stark korrelation till att aktivera CD är rökning (Cosnes 2004). Som Gasche och Grundtner (2005) påpekar finns det inga metoder för att

förhindra att en person med anlag utvecklar CD, det enda råd som kan ges är att undvika rökning.

Möss som helt saknar gener med kaspasaktiverings- och rekryteringsdomän 15 (CARD15, caspase activation and recruitment domain 15) utvecklar IBD (Abbas m.fl. 2007b). CARD15 är det nya namnet på nukleotidbindande oligomeriseringsdomän 2 (NOD2, nucleotide-binding oligomerization domain-2; gruppen NOD består av receptorer som känner igen proteiner från mikroorganismer), som ändrades av HUGO (the Human Genome Organisation).

Genen CARD15 är identifierad på kromosom 16q12, och genen fungerar som en intracellulär receptor mot mikrobisk produktion och uttrycks mest i monocytter. CARD15 kan med hjälp av andra faktorer aktivera en nukleär faktor-kappa B (NF $\kappa$ B)-signaleringsväg och inducera apoptos och transkription av regleringsgener. Både NOD1 och CARD15 stimuleras av bakterier, men på olika sätt, eftersom de aktiveras av olika mikrobiella stimuli. (Ogura m.fl. 2001)

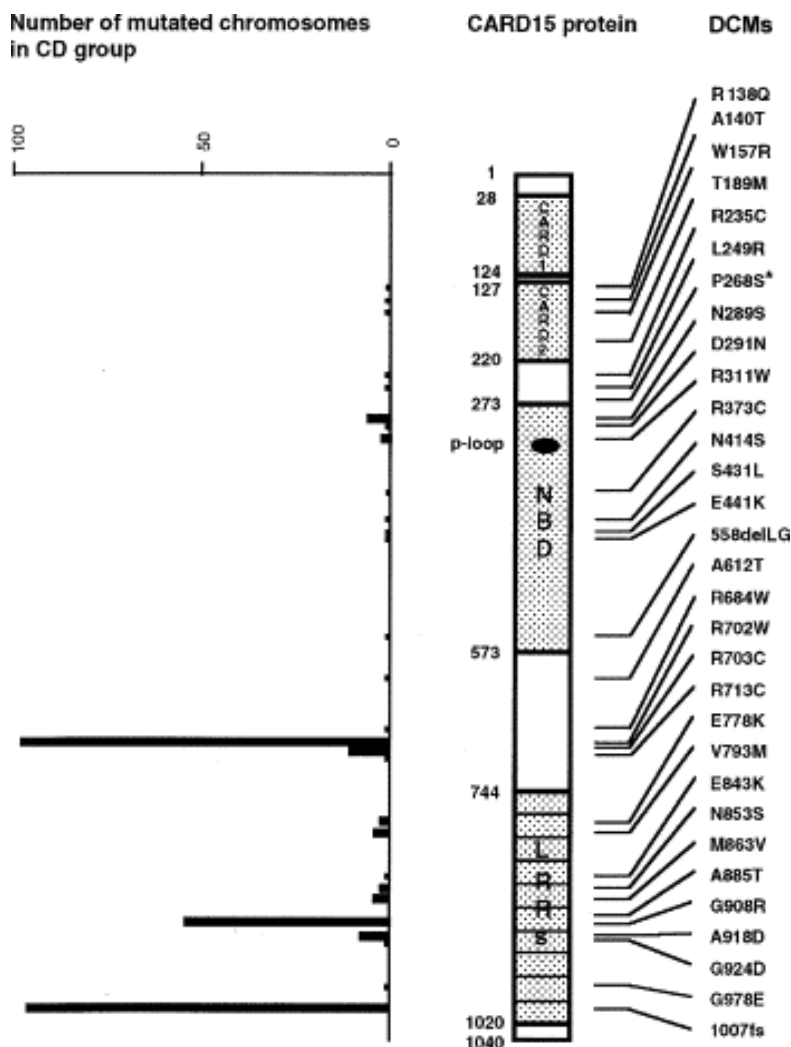
CARD15 uttrycks också mycket i dendritiska celler, granulocyter och panethceller. Just panethceller finns i tarmen och innehåller bl.a. lysozymer som de släpper vid försvar mot bakterier. I tarmen är toll-liknande receptorer (TLR, som reagerar på lipopolysackarider från bakterier) starkt nedreglerade eftersom det finns så mycket bakterier i tarmkanalen (Philpott m.fl. 2001). TLR4 inducerar proinflammatoriska signaler, medan TLR2 övervägande framkallar antiinflammatoriska signaler (Kullberg m.fl. 2007). Detta gör att försvarssystemet är mer beroende av andra receptorer för att undvika en konstant immunaktivering, därför är NOD1 och CARD15 så viktiga i tarmen. Berrebi m.fl. (2003) har sett en ökning av CARD15 i både tarmepitelceller och makrofager vid tarmsår orsakade av CD. Immunförsvarets tolerans mot tarmbakterier försvinner i och med mutation i CARD15, och försvaret aktiveras istället och bildar inflammation (Kullberg m.fl. 2007).

Lesage m.fl. (2002) gjorde en studie av 229 CD-patienter, som visade att 49 % hade en mutation i genen CARD15 varav 17 % hade en dubbelmutation, dvs. bägge kopiorna av genen var muterade. I denna studie var det ingen skillnad i sjukdomsgrad hos patienter med de olika CARD15-genotyperna. Det fanns 67 muterade sekvenser i genen (se figur 2) och de tre vanligaste var R702W, G908R and L1007fs. Första bokstaven är förkortningen på den aminosyra som ska vara i den nummerordning på genen som visas på talet i mitten, och den sista bokstaven visar på vilken aminosyra som är där istället. I de här mutationerna har aminosyra nummer 702 som vanligtvis är arginin utbytt ut mot tryptofan och vid plats 908 är glycin utbytt mot arginin. I undersökningen var det ungefär lika antal nedärvda som inte nedärvda mutationer i CARD15. Även friska människor hade vissa mutationer i CARD15, upp mot 20 %. Variationen i CARD15 bekräftar endast CD i tunntarmsslutet och inte i tjocktarmen, eftersom personer med UC (som bara har sår i tjocktarmen) har lika mutationer som de friska personerna i mutationsstudien. I samma studie visades att 93 % av mutationerna var samlade i en tredjedel av CARD15, i den leucinrika repetitionsdelen (LRR, leucine rich repeats) som kodar för det som ska interagera med bakteriers lipopolysackarider. En hypotes från denna forskargrupp är att det bildas defekta NF $\kappa$ B eller att det ges en signal för apoptos, vilka leder till att monocytterna inte ger korrekt immunsvaret mot bakterier. (Lesage m.fl. 2002)

NF $\kappa$ B-signaleringsvägen börjar med att stimulerad TNF- $\alpha$ , eller andra proinflammatoriska cytokiner, aktiverar transkription av CARD15. I CARD15-promotorn finns en NF $\kappa$ B-bindningsfaktor som behövs för att TNF- $\alpha$  ska kunna aktivera transkriptionen av NF $\kappa$ B med hjälp av olika kinaser, vilket leder till inflammationsprocesser (Gutierrez m.fl. 2002). IFN- $\gamma$



kan förstärka TNF- $\alpha$ :s aktivering, men inte själv inducera den. Det är oklart vilken koncentration av TNF- $\alpha$  det behövs för att CARD15 ska stimuleras till att aktivera NF $\kappa$ B (van Heel m.fl. 2005). NF $\kappa$ B-reporterplasmider överhopas av specifik signalering av agonisten muramyl-dipeptid (MDP, en komponent i bakteriers cellväggar), vilket gör att transkriberingen av CARD15 ökar. Tillsammans bildar allt detta en positiv återkoppling i signaleringsvägen.



Figur 2. De olika mutationerna i CARD15-proteinet. Till vänster visas antalet muterade kromosomer hos personer med CD, och till höger visas var forskarna tror att de sjukdomsrelaterade mutationerna (DCM, disease-causing mutations) finns. De vanligaste mutationerna är R702W, G908R och 1007fs. CARD= kaspasaktiverings- och rekryteringsdomän (caspase activation and recruitment domain), NBD= nukleotidbindande domän (nucleotide binding domain), LRRs= leucinrika repetitionsdelen (leucine rich repeats). \* Mutationen P268S togs inte med i studien. Figur från Lesage m.fl. (2002), copyright Elsevier 2002, reproducerad med upphovsrättsinnehavarens tillstånd, <http://www.cell.com/AJHG/home>.

CARD15-liganden MDP inducerar en kraftfull sekretion av interleukin (IL)-8 och hjälper TLR-ligander att öka sekretionen av TNF- $\alpha$  och IL-1 $\beta$  (van Heel m.fl. 2005). I CD är det defekter i signaleringen som ska locka neutrofiler till infektionsstället, vilket sköts av CARD15 och IL-8, likaså är det defekter i korstoleransen mellan CARD15 och TLR (van Heel m.fl. 2005). Kullberg m.fl. (2007) fick i sin studie fram att personer som har CARD15-mutation saknar korstoleransen mellan CARD15 och TLR4, vilket resulterar i längre stimuli av mikrober, och detta gör att sekretionen av TNF- $\alpha$  sker ohämmat pga. tarmbakterierna. van Heel m.fl. (2006) fann att sex av sju CD-personer har normal MDP-känslighet (som kan

känna av bakteriell aktivitet), trots att de har både en vanlig och en potentiell ovanlig mutation. Defekterna som dock förekom orsakades av en ärvd mutation i CARD15. Enligt studien av Kullberg m.fl. (2007) är det ingen signifikant skillnad i frisläppta TNF mellan kontrollgrupperna (med friska personer och personer med CD) och personer som både har mutation i CARD15 och har CD.

Antagonister till proinflammatoriska cytokiner har antiinflammatoriska egenskaper (Abbas m.fl. 2007b) och testas mot bl.a. IL-1. Proinflammatoriska cytokinet IL-1 produceras huvudsakligen av mononukleära fagocyter och den finns i två former, IL-1 $\alpha$  och IL-1 $\beta$ . Båda formerna stimulerar kemokinproduktionen hos endotelceller och makrofager, och de stimulerar också syntesen av akut fas-proteiner i levern (Abbas m.fl. 2007a). Den akuta fasen är ett tidigt steg i det ospecifika (nativa) immunsvaret vid infektioner, och antagonister till proinflammatoriska cytokiner testas för att man ska kunna inhibera dessa tidiga steg.

MDP-responsstudier av van Heel m.fl. (2006) visades ingen signifikant skillnad i responsen av IL-8 (MDP-stimulerade vs. icke-stimulerade celler) eller IL-1 $\beta$  (lipopolysackarid- och MDP-stimulerade vs. lipopolysackaridstimulerade celler) mellan CD, UC och friska personer (se tabell 1). De fann heller inte någon signifikant skillnad i responsen mellan patienter som tar immunosuppressiva mediciner och de som inte gör det (se tabell 2).

Tabell 1. Mängden IL-8 och IL-1 $\beta$  som produceras vid olika stimulering hos olika sjukdomsgrupper.

	n <sup>c</sup>	Relativ mängd producerad			
		Median	Intervall	Median	Intervall
CD	37	3,65	1,81-12,52	3,11	1,33-9,59
UC	17	3,63	1,67-9,56	2,58	1,63-6,22
Friska	8	4,24	3,18-8,98	3,00	1,65-6,30

<sup>a</sup> Förhållandet mellan mängden IL-8 som MDP (muramyl-dipeptid)-stimulerade celler producerar och mängden IL-8 som ostimulerade celler producerar. Siffrorna anger förhållandevärden och P= 0,19. <sup>b</sup> Förhållandet mellan mängden IL-1 $\beta$  som celler som är både LPS (lipopolysackarid)- och MDP-stimulerade producerar och mängden IL-1 $\beta$  som produceras av endast LPS-stimulerade celler. Siffrorna anger förhållandevärden och P= 0,50. <sup>c</sup> n= antal personer. CD= personer med Crohns sjukdom, UC= personer med ulcerös kolit, Friska= friska personer som utgör kontrollgruppen. Data från van Heel m.fl. (2006).

Tabell 2. Mängden IL-8 och IL-1 $\beta$  som produceras vid olika stimulering hos personer med olika medicineringar.

	n <sup>c</sup>	Relativ mängd producerad			
		Median	Intervall	Median	Intervall
Immunosuppressiva mediciner	34	3,35	1,67-12,52	2,84	1,45-6,68
Icke-immunosuppressiva mediciner	19	3,80	1,73-9,56	3,13	1,33-9,59

<sup>a</sup> Förhållandet mellan mängden IL-8 som MDP (muramyl-dipeptid)-stimulerade celler producerar och mängden IL-8 som ostimulerade celler producerar. Siffrorna anger förhållandevärden och P= 0,07. <sup>b</sup> Förhållandet mellan mängden IL-1 $\beta$  som celler som är både LPS (lipopolysackarid)- och MDP-stimulerade producerar och mängden IL-1 $\beta$  som produceras av endast LPS-stimulerade celler. Siffrorna anger förhållandevärden och P= 0,21. <sup>c</sup> n= antal personer. Data från van Heel m.fl. (2006).

Vid inflammatoriska sår är T<sub>H</sub>17-celler (T-cell som producerar IL-17) aktiva och IL-23 förstärker T<sub>H</sub>17-aktiviteten, så mutationer i genen som kodar för IL-23R (IL-23-receptor) kan ha en koppling till IBD (Abbas m.fl. 2007b). Parkes m.fl. (2007) testade olika mutationer och

fann att mutationer i CARD15 tillsammans med mutationer i IRGM-genen (på kromosom 5q33), ATG16L1 och IL-23R-genen, ger tydliga defekter i ospecifika immunförsvaret mot intracellulära mikrober vid CD.

En annan mutation som hypotetiskt kan orsaka CD, är genen som kodar för proteinet tyrosinfosfatas 22 (PTP22, protein tyrosine phosphatase 22). Mutationer i denna gen finns hos personer med olika autoimmuna sjukdomar, speciellt hos vita folkgrupper. Dessa mutationer leder till sänkt fosfatasaktivitet, vilket gör att egna antigener okontrollerat kan stimulera lymfocyter (Abbas m.fl. 2007b).

Möss som saknar IL-2 eller någon del av dess receptorkedjor (IL-2R $\alpha\beta$ ) saknar också T<sub>reg</sub>-celler, eftersom dessa speciella T-celler behöver IL-2 för att utvecklas, fungera korrekt och överleva (Abbas m.fl. 2007b). IL-2 används autokrint av aktiva T-celler för att stimulera delning och apoptos, dvs. reglera sig själva, samt för att stimulera delning och funktionerna hos aktiva naturliga mördarceller och B-celler (Abbas m.fl. 2007a). Avsaknad av IL-2 hos möss gör att de utvecklar IBD, men man har inte sett något sådant hos människor. Abbas m.fl. (2007b) påpekar att flera IBD-modeller med möss visar möjligheten med att T<sub>reg</sub>-cellers minskade antal har något med den starka reaktionen mot enteriska bakterier att göra, eftersom mössen utvecklar IBD.

Hugot m.fl. (2003) räknade fram att sannolikheten att utveckla CD inte är större än 0,04. De räknade då med siffrorna att 1 av 1000 i västvärlden drabbas av sjukdomen och de använde sig även av den högsta riskgruppen att få CD, alltså dem där bägge genkopierna var muterade.

## Diagnos

Många som har CD får bara diagnosen IBD för det är svårt att skilja de olika tarmsjukdomarna åt, men det börjar bli bättre. Ju mer man lär sig om CD, desto bättre diagnostiseringsmetoder kan man ta fram.

För att ställa en diagnos på en IBD-sjukdom tittar man på symtom, tar blodprover och något eller några av gastroskopi (undersökning av magsäck, -strupe och tolvfingertarm med hjälp av video- eller fiberendoskopi), rektoskopi (undersökning av ändtarm med hjälp av endoskopi där det även kan tas vävnadsprover), kapselendoskopi (endoskopi där en kapsel videofilmar tunntarmen) och koloskopi (undersökning av tjocktarm där man granskar slemhinnan och tar prover). Mikroskopi görs i samband med de vävnadsprover man tar i undersökningarna.

På Karolinska universitetssjukhuset har en forskargrupp tagit fram en rutinmetod med en känslighet på 95 % som används vid misstanke om IBD, där man studerar calprotectin och dess utsöndring i avföring (FoUU 2008a). Calprotectin är ett protein som finns i neutrofiler, och då slemhinnorna läkts normaliseras calprotectinkoncentrationen i avföringen (FoUU 2008a). Detta gör att patienter inte behöver genomgå endoskopiundersökningar för att man ska kunna se läkningseffekterna vid olika behandlingar. Man kan även mäta inflammationsaktiviteten med hjälp av laktoferrin och TNF från avföringen, men dessa metoder är inte tillräckligt utvärderade för att användas kliniskt (Brinkberg-Lapidus 2008). För att påvisa inflammation i mag- och tarmkanalen kan man även använda indikatorn kväveoxid, eftersom det finns ett direkt samband mellan kväveoxidhalten och graden av inflammation (FoUU 2008b). Utvärdering av behandlingar sker genom mätningar av kväveoxidbildning och kväveoxidhalten i tarmgas (FoUU 2008b). Vid tunntarmsinflammation har man använt tunntarmsröntgen, men patienterna exponeras då för

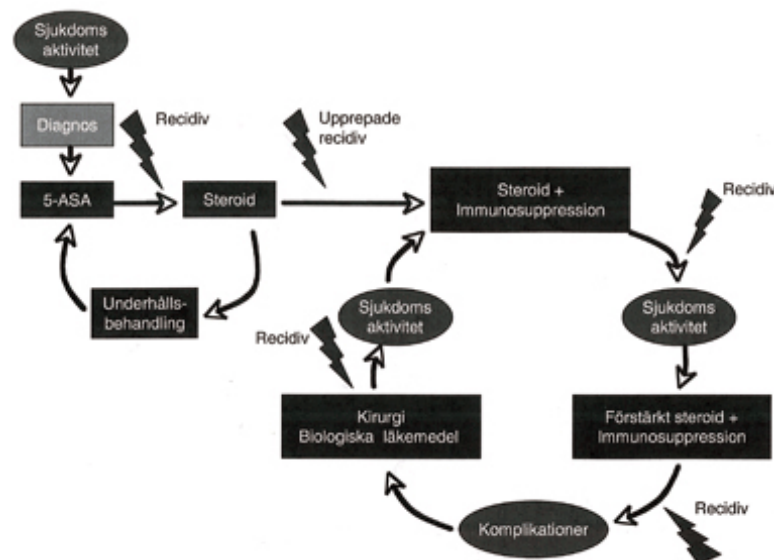
röntgenstrålning, något man försöker undvika genom att utveckla magnetkameraundersökningar vid dessa diagnostiseringar (FoUU 2008a).

För att se skillnad på CD och UC används flödescytometriska analysen ASCA (antikroppar mot *Saccharomyces cerevisiae*) framför allt tillsammans med P-ANCA (perinuclear-staining antineutrophil cytoplasmic antibodies) (Ahlf 2007). Med flödescytometri kan celler analyseras och den speciella cellpopulation som man är intresserad av kan isoleras, genom att cellerna har märkts med en cellspecifik antikropp (i detta fall antikroppar mot den vanliga jästsvampsarten *Saccharomyces cerevisiae*) som sitter ihop med fluorescerande molekyler. Cellerna får sedan passera genom en laser, och de analyseras beroende på storlek, granularitet (kornighet) och fluorescerande färg.

## Behandling, läkemedel och deras biverkningar

### Behandling

Det går inte att bli fri från kronisk CD när den väl har satt igång och börjat utvecklas. Behandlingarna inriktar sig mest på att dämpa skoven och att göra tidsintervallen mellan dem längre. Trots att sjukdomen kommer i skov, och att det sedan kan vara ett långt uppehåll till nästa utbrott av sjukdomen, måste personer med CD konstant äta medicin just för att hålla skoven nere (underhållsbehandling, se figur 3) och göra intervallen mellan dem längre. Det finns två strategier vid medicin: upptrappning och nedtrappning (Brinkberg-Lapidus 2008). I upptrappning går man från lätta mediciner med lätt dosering och trappar sedan upp om det skulle behövas. Nedtrappningsmetod börjar diskuteras alltmer, och där används det en mer kraftigt verkande behandling tidigt i sjukdomen.



Figur 3. Behandlingsschema för personer med CD. Efter diagnos startas en behandling med 5-ASA och vid återfall används steroider. Vid upprepade återfall ges steroider med immunosuppressiva mediciner. Vid återfall och komplikationer används biologiska läkemedel eller kirurgi. Från Hellström m.fl. (2002) med upphovsrättsinnehavarens tillstånd.

Om inte mediciner hjälper eller om patienten drabbas av komplikationer av sjukdomen kan det bli fråga om kirurgi (se figur 3). Ett exempel är en tillfällig eller permanent ileostomi

(påse på magen). Ungefär 80 % med CD genomgår någon form av kirurgi (Brinkberg-Lapidus 2008), men man försöker undvika kirurgi så långt det går. Operationer undviks pga. risk för korttarmssyndrom, dvs. att tarmen blir så kort att patienten får problem med att absorbera näring från födan. Var gränsen går för en för kort tarm är inte känt idag pga. allt som kan variera mellan olika människor (Danelius 2008). Inom tio år efter patienter fått diagnosen ileocekal CD, dvs. CD i tunntarmen, måste 80 % opereras, och 35 % av dessa måste sedan opereras igen inom de nästkommande tio åren (Brinkberg-Lapidus 2008).

En ny behandling är på gång och testas där man minskar antalet av bl.a. leukocyter i blodet. De med svår IBD får en leukocytaferesbehandling, som visat sig givande i olika humanförsök. Patientens blod passerar genom en kolonn fylld med millimeterstora kulor av cellulosaaacetat innan blodet går tillbaka in i kroppen (Pineda 2006). Vid kulornas yta binds komplementfaktor från blodet, vilket leder till en kedjereaktion där slutligen de leukocyter som är specifikt aktiverade av (och därför reagerar mot) IBD binder till kulorna. Resten av komponenterna i blodet passerar kolonnen och tillbaka in i kroppen. Det finns en liknande metod mot också andra immunologiska sjukdomar, Adakolumnaferes, som filtrerar bort aktiverade monocyter och granulocyter istället (Pineda 2006).

### **Olika läkemedelssubstanser och deras biverkningar**

Vid långa och besvärliga skov används immunmodulerande och -hämmande läkemedel. Eftersom det kan ta upp emot tre månader för effekt kan dessa mediciner tas i förebyggande syfte också, i och med att om en patient har haft svåra skov förut kommer denne att få det igen. Det är många mediciner som personer med CD kan bli rekommenderade (för exempel se bilaga 1), men alla mediciner är inte framtagna för just denna sjukdomsgrupp.

Immunosuppressiva behandlingar ger ökad risk för utveckling av non-Hodgkins lymfom och olika cancerformer (framförallt hudcancer, sarkom och livmoderhalscancer), och risken relateras till immunosuppressionens intensitet och varaktighet (FASS 2007d). Bland glukokortikosteroider ger budesonid få biverkningar, men den ger istället sämre effekt, så den används vid lätt till måttlig inflammation (Brinkberg-Lapidus 2008). Behandlingsplanen börjar med mesalazin och fortsätter med budesonid, prednisolon (ett kortisonpreparat) och betametason (en glukokortikosteroid) om ingen effekt kan ses, och nästa steg blir att använda infliximab (Hellström m.fl. 2007).

Patienter med akut ileojejunäl CD (utbredd inflammation i tunntarmen) behandlas med kortison och tiopuriner, och om det inte räcker ges även anti-TNF- $\alpha$ . Dessa patienter är ofta undernärda pga. dåligt näringsupptag i tarmen, så de ordineras även att äta näringstillskott. Vid måttlig till svår kolorektal CD ges glukokortikosteroider (se steroidsteget i figur 3), t.ex. kortison, och vid lindrig inflammation i tjocktarmen kan sulfasalazin användas, men då i höga doser som kan ge biverkningar. Om besvären ökar då dessa patienter har en kortisonnedtrappning eller de får ett skov efter avslutad behandling, används tiopuriner. Skulle varken kortison eller tiopuriner hjälpa mot svår kolorektal CD ges anti-TNF- $\alpha$ . (Brinkberg-Lapidus 2008)

Mesalazin, 5-aminosalicylsyra (5-ASA), är den aktiva beståndsdelen i sulfasalazin, och är en antioxidant (som fångar upp fria radikaler och minskar bildningen av reaktiva syreprodukter). Den används vid mild till måttlig CD (se 5-ASA-steget i figur 3) och verkar antiinflammatoriskt, men själva mekanismen är okänd. Mesalazin hämmar bildningen av trombocytaktiverande faktorer, och hämmar även cellernas lipooxygenas och signaleringen

för att locka polymorfkärniga leukocyter till speciella infektionsställen. Mesalazin som absorberas i kroppen görs om till acetylerat mesalazin och utsöndringen av dessa två produkter sker främst genom njurarna, därför bör personer som under lång tid tar mediciner med mesalazin gå på njurfunktionskontroller. (FASS 2007a)

Azatioprin ges för att hämma kroppens immunsvår speciellt för att förhindra avstötning av transplantat och mot autoimmuna sjukdomar. De exakta mekanismerna är fortfarande okända. Azatioprin är ett imidazolderivat av 6-merkaptopurin (som går in i vävnader), som även är azatioprins aktiva nedbrytningsprodukt (FASS 2007d). Azatioprin och 6-merkaptopurin är tiopuriner, som är myelotoxiska purinantimetaboliter, och de ger ingen effekt förrän efter två till fyra månaders behandling (Brinkberg-Lapidus 2008). Azatioprin tillsammans med antingen sulfasalazin eller mesalazin ger en ökad frekvens av leukopeni (minskat antal vita blodkroppar) hos personer med CD (FASS 2007d). Azatioprin och sulfasalazin ger tillsammans dessutom ökad halt av 6-tioguanin-nukleotid i blodet (FASS 2007d). Leukopeni kan även fås av andra tiopuriner, så personer som tar tiopuriner måste gå på regelbundna blodkontroller (Brinkberg-Lapidus 2008).

Antibiotika - såsom metronidazol (en nitroimidazol), klaritromycin och ciprofloxacin (ett bredspektrumantibiotikum) - används bl.a. vid fistlar, blodförgiftning och bakteriell överväxt (Brinkberg-Lapidus 2008). Kortison används vid skov och vid akuta besvär kan det injiceras, men kortison kan ersättas av metronidazol.

Läkemedel som består av antikroppar kallas för biologiska läkemedel och de läkemedel som består av antikroppar mot TNF kan ge starka biverkningar och överkänslighet. Ett exempel på TNF-hämmare är infliximab (i läkemedlet Remicade, se bilaga 1) som är monoklonala antikroppar av IgG1-typ vilka binder till humant TNF- $\alpha$ , och hindrar då TNF- $\alpha$  från att binda till TNF-receptorer och att de aktiveras. Dessa antikroppar består till 75 % av ett humant IgG1-fragment och resterande 25 % av antikroppen är IgG-fragment från mus. Infliximab kan sätta igång immunförsvaret till att bilda antikroppar emot det, vilket i så fall resulterar i sämre gensvar på behandling och en fördröjd överkänslighet. Infliximab ger även svåra infektioner som biverkningar. Det kan även uppträda demyeliniserande sjukdomar under infliximabbehandlingen, samt hjärtsvikt och olika former av tuberkulos. Personer som drabbas av tuberkulos har redan en latent form, som sedan aktiveras av infliximab. Användningen av infliximab måste därför bedömas mot tidigare medicinsk behandling, sjukdomens utveckling och möjligheten med en operation. (Hellström m.fl. 2007)

Ett alternativ till infliximab skulle vara adalimumab (i läkemedlet Humira, se bilaga 1) som är ett helt humant immunoglobulin mot TNF. Immunosuppressiv behandling under tiden ger minskad risk för utveckling av antikroppar mot infliximab och adalimumab, men istället en ökad risk för utveckling av malignitet. (Brinkberg-Lapidus 2008)

Zealand Pharms är i klinisk prövning Fas I (där man för första gången testar läkemedlet i väldigt låg dos på människor) med ett läkemedel baserat på en syntetisk variant av det naturligt förekommande glukagonliknande peptidhormonet GLP-2 (glucagon-like peptide 2). Det naturliga hormonet GLP-2 utsöndras från tunntarmen och hämmar inflammation, stimulerar tillväxten av tunntarmsepitelet, stärker tarmfloran och stärker tarmbarriären. Det som tidigare har varit ett problem med den syntetiska varianten var att peptidhormonet hade en så kort halveringstid. Zealand Pharms har nu kunnat framställa en stabil GLP-2-variant, som ska testas vad gäller säkerhet och toleransnivå i en randomiserad dubbelblindstudie. (Tornquist-Franzen 2009)

## Diskussion

För att få bästa möjliga resultat måste behandlingsplan och medicin individanpassas, men för att kunna göra det behövs det mer information om själva sjukdomen. De flesta med dubbelmutationer utvecklar Crohns sjukdom i tidig ålder (Lesage m.fl. 2002), vilket visar på att ärftligheten är en trolig orsak till Crohns sjukdom när den utvecklas hos unga, medan faktorer från omgivningen är en trolig orsak då Crohns sjukdom drabbar äldre (Gasche och Grundtner 2005). Forskare vet fortfarande inte helt säkert vilka faktorer som gör att sjukdomen sätts igång. De har fått fram att den genetiska faktorn med mutationer i CARD15-genen är en del, men inte varför alla med den mutationen inte utvecklar Crohns sjukdom. Finns det överhuvudtaget en gemensam koppling till alla med Crohns sjukdom, eller ska man börja dela in CD i mindre undergrupper? Det bedrivs mycket forskning om orsaken till Crohns sjukdom och varför sjukdomen aktiveras, men jag tycker att det ändå ser mörkt ut. För trots all forskning så kommer man inte fram till några klara besked, utan allting fortsätter att vara i svaga hypotesstadier med stora osäkerheter.

Diagnos måste också kunna ställas vid ett tidigare stadium av sjukdomen, dessutom med mer precision, så att personen kan få en behandling som håller sjukdomen och dess symtom nere redan från början. Det för att sjukdomen inte ska förvärras på en gång, eftersom sjukdomen inte kan gå tillbaka och bli lindrigare. Många personer med Crohns sjukdom får mediciner som egentligen är till för patienter med transplanterat eller andra sjukdomar där immunförsvaret också måste hämmas. Både patienten och läkaren som skriver ut medicin, måste vara observant på vilka kombinationer av mediciner som inte fungerar tillsammans. Många verkningsämnen i olika mediciner kan ge det andra ämnet fel slags verkan i kroppen eller också förstärka eller förminska dess effekter. Även vad patienten har tagit för medicin tidigare kan ge effekt på nuvarande mediciner, för man kan exempelvis ha utvecklat en känslighet mot en viss substans. Jag skulle vilja se mer läkare som specialiserar sig på Crohns sjukdom för att kunna mer om de mediciner som användas till denna sjukdom, och då kan ge effektivare behandlingsplaner. Trots att man ser att vissa mediciner ger effekt vet man fortfarande inte hur de fungerar, vilket jag hoppas på att man tar reda på i framtiden för att slippa biverkningar.

Crohns sjukdom kan aktiveras av rökning, medan rökning skyddar mot att ulcerös kolit aktiveras (Cosnes 2004, Halfvarson 2008). Om man skulle kunna ta reda på vilken komponent det är som skyddar respektive försämrar, så skulle man kunna få fram mer om hur dessa två sjukdomar fungerar, i och med det även deras skillnader och likheter för att kunna ställa bättre diagnoser.

## Tack

Jag vill tacka alla som hjälpt mig med arbetet, speciellt:

Min handledare *Karin Carlson* för all hjälp med allt och som varit ett bra bollplank.

*Anna Lundin*, *Richard Havam*, *David Lagman* och *Johan Svensson* som har varit min seminariegrupp och gett mig bra återkoppling och tips.

Professor *Sandra Kleinau* för ämneskommentarer inom immunologi.

*Elvy*, *Fredrik* och *Rikard Netzel* för att de har läst min text om och om igen och gett mig konstruktiv kritik om textens struktur och layout.

Docent *Marie Carlson* på Akademiska sjukhuset för litteraturtips.

## Referenser

- Abbas AK, Lichtman AH och Pillai S. 2007 (a). Cellular and molecular immunology. Appendix I - Glossary, s. 489-518. 6:e uppl. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Abbas AK, Lichtman AH och Pillai S. 2007 (b). Cellular and molecular immunology. Diseases caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity, s. 419-439. 6:e uppl. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Abbas AK, Lichtman AH och Pillai S. 2007 (c). Cellular and molecular immunology, s. 57. 6:e uppl. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Ahlf E. 2007. ASCA. WWW-dokument 2007-05-31:  
[http://provtagningssanvisningar.karolinska.se/templates/provanvisning\\_\\_\\_\\_57986.aspx](http://provtagningssanvisningar.karolinska.se/templates/provanvisning____57986.aspx). Hämtad 2009-04-15.
- Berrebi D, Maudinas R, Hugot JP, Chamaillard M, F Chareyre F, de Lagausie P, Yang C, Desreumaux P, Giovannini M, Cézard JP, Zouali H, Emilie D och Peuchmaur M. 2003. Card15 gene overexpression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. Gut 52:840-846.
- Bohr J. 2008. Mikroskopisk kolit. I: Nyhlin H (red.), Medicinska mag- och tarmsjukdomar, s. 351-357. Studentlitteratur, Helsingborg.
- Brinkberg-Lapidus A. 2008. Crohns sjukdom. I: Nyhlin H (red.), Medicinska mag- och tarmsjukdomar, s. 359-370. Studentlitteratur, Helsingborg.
- Büller HA. 1997. Problems in diagnosis of IBD in children. The Netherlands journal of medicine 50:8-11.
- Cosnes J. 2004. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Clinical Gastroenterology 18: 481-496.
- Danelius M. 2008. Kort tarmsyndrom. I: Nyhlin H (red.), Medicinska mag- och tarmsjukdomar, s. 293-297. Studentlitteratur, Helsingborg.
- FASS. 2006. Prednisolon Pfizer. WWW-dokument 2006-04-26:  
[http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produkt.jsp?NplID=19730831000037&DocTypeID=3](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19730831000037&DocTypeID=3). Hämtad 2009-05-14.
- FASS. 2007 (a). Asacol® Bayer. WWW-dokument 2007-12-12:  
[http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produkt.jsp?NplID=20030307000087&DocTypeID=6](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=20030307000087&DocTypeID=6). Hämtad 2009-04-28.
- FASS. 2007 (b). Azathioprin Actavis. WWW-dokument 2007-11-13:  
[http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produkt.jsp?NplID=20050511000017&DocTypeID=3](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=20050511000017&DocTypeID=3). Hämtad 2009-05-18.
- FASS. 2007 (c). Budenofalk® Meda. WWW-dokument 2007-01-24:  
[http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produkt.jsp?NplID=20010406000065&DocTypeID=6](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=20010406000065&DocTypeID=6). Hämtad 2009-04-17.
- FASS. 2007 (d). Imurel®. WWW-dokument 2007-02-16:  
[http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produkt.jsp?NplID=19870508000226&DocTypeID=6](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19870508000226&DocTypeID=6). Hämtad 2009-04-28.
- FASS. 2009. Remicade. WWW-dokument 2009-03:  
[http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produkt.jsp?NplID=19990813000046&DocTypeID=5](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19990813000046&DocTypeID=5). Hämtad 2009-05-14.
- FoUU. 2008 (a). Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom hos barn – studier av immunologiska mekanismer, diagnostiska och prognostiska metoder samt behandling. WWW-dokument 2008-10-03: <http://www.karolinska.se/sv/Forskning/Forskningsomraden/Barn-och-Ungdom/Barn-och-ungdom/Barngastroenterologi-hepatologi-och-nutrition/Kronisk-inflammatorisk-tarmsjukdom-hos-barn/>. Hämtad 2009-04-15.



- FoUU. 2008 (b). Magsäck, tarm och lever. WWW-dokument 2008-10-02: <http://www.karolinska.se/sv/forskning/forskningsomraden/inflammatoriska-sjukdomar/magsack-tarm-och-lever/>. Hämtad 2009-04-15.
- Gasche C och Grundtner P. 2005. Genotypes and phenotypes in Crohn's disease: do they help in clinical management? *Gut* 54: 162-167.
- Gastromedicin. 2008. Inflammatorisk tarmsjukdom. WWW-dokument 2008-10-03: <http://www.karolinska.se/sv/barnsjukvard/barn-och-ungdom/sjukdomar-tillstand-och-besvar/mag--och-tarmkanalen/inflammatorisk-tarmsjukdom/>. Hämtad 2009-04-15.
- Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, Fontalba A, Ogura Y, Prosper F, Nuñez G, och Fernandez-Luna JL. 2002. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor- $\kappa$ B activation. *The Journal of Biological Chemistry* 277: 41701-41705.
- Halfvarson J. 2008. Ulcerös kolit. I: Nyhlin H (red.), Medicinska mag- och tarmsjukdomar, s. 371-382. Studentlitteratur, Helsingborg.
- van Heel DA, Ghosh S, Butler M, Hunt KA, Lundberg AMC, Ahmad T, McGovern DPB, Onnie C, Negoro K, Goldthorpe S, Foxwell BMJ, Mathew CG, Forbes A, Jewell DP och Playford RJ. 2005. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in *NOD2*-associated Crohn's disease. *The Lancet* 365: 1794-1796.
- van Heel DA, Hunt KA, King K, Ghosh S, Gabe SM, Mathew CG, Forbes A och Playford RJ. 2006. Detection of muramyl dipeptide-sensing pathway defects in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 12: 598-605.
- Hellström PM, Karlén P och Schmidt D. 2007. Biologiska läkemedel vid inflammatorisk tarmsjukdom. WWW-dokument 2007-02-09: <http://www.janusinfo.se/imcms/9403>. Hämtad 2009-05-14.
- Hugot JP, Zouali H och Lesage S. 2003. Lessons to be learned from the NOD2 gene in Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 15:593-597.
- Kirurgiska Kliniken. 2008 (a). Gång vid ändtarmsmyningen - analfistel. WWW-dokument 2008-10-03: <http://www.karolinska.se/sv/Verksamheternas/Sjukdomar-tillstand--besvar/Mage--matsmaltning/Tarmar/Gang-vid-andtarmsmyningen/>. Hämtad 2009-04-15.
- Kirurgiska Kliniken. 2008 (b). Spricka i ändtarmsöppningen – analfissur. WWW-dokument 2008-10-03: <http://www.karolinska.se/sv/verksamheternas/sjukdomar-tillstand--besvar/mage--matsmaltning/tarmar/spricka-i-andtarmsoppningen/>. Hämtad 2009-04-15.
- Kirurgiska Kliniken. 2008 (c). Tjock- och ändtarmscancer. WWW-dokument 2008-10-03: <http://www.karolinska.se/sv/verksamheternas/sjukdomar-tillstand--besvar/cancer--tumoror/tjocktarms--och-andtarmscancer/>. Hämtad 2009-04-15.
- Kullberg BJ, Ferwerda G, de Jong DJ, Drenth JPH, Joosten LAB, van der Meer JWM och Netea MG. 2007. Crohn's disease patients homozygous for the 3020insC *NOD2* mutation have a defective *NOD2*/*TLR4* cross-tolerance to intestinal stimuli. *Immunology* 123: 600-605.
- Lesage S, Zouali H, Cézard JP och EPWG-IBD-grupp, Colombel JF och EPIMAD-gruppen, Belaiche J och GETAID-gruppen, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot AS, Thomas G och Hugot JP. 2002. *CARD15*/*NOD2* mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Human Genetics* 70: 845-857.
- Liu S, Russo PA, Baldassano RN och Sullivan KE. 2009. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflammatory Bowel Diseases* doi 10.1002/ibd.20890.

- Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, Nasser-Moghaddam S, Sotoudehmanesh R, Momenzadeh S, Khaleghnejad R, Rashtak S, Olfati G, Malekzadeh R och Hugot JP. 2009. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. WWW-dokument 2009-01-29: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004288>. Hämtad 2009-05-15.
- Mayer L. 2003. Comment from the editors. *Gastroenterology* 125: 1574.
- Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S och Núñez G. 2001. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- $\kappa$ B. *Journal of Biological Chemistry* 276: 4812-4818.
- Parkes M, Barrett JC, Prescott N, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC, the Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon L och Mathew CG. 2007. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn disease susceptibility. *Nature Genetics* 39: 830-832.
- Philpott DJ, Girardin SE och Sansonetti PJ. 2001. Innate immune responses of epithelial cells following infection with bacterial pathogens. *Current Opinion in Immunology* 13:410-416.
- Pineda AA. 2006. Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 12: 10-14.
- Tornquist-Franzen E. 2009. Nytt läkemedel mot Crohns sjukdom. WWW-dokument 2009-02-05: <http://biotech.idg.se/2.1763/1.210056/nytt-lakemedel-mot-crohns-sjukdom>. Hämtad 2009-04-16.

## Bilaga 1. Mediciner som skrivs ut till CD-patienter

**Asacol®** är ett läkemedel mot ulcerös kolit som hämmar inflammation i tjocktarm, där det verksamma ämnet är mesalazin. Vid långtidsbehandling bör njurfunktionen kontrolleras regelbundet. Mesalazin kan gå över i modersmjölk, men tros inte påverka barnet. Exempel på vanliga biverkningar ( $>1/100$  och  $<1/10$ ) är illamående, huvudvärk och magsmärtor. (FASS 2007a)

**Azatioprin Merck NM** innehåller det verkande ämnet azatioprin. Azatioprin hämmar kroppens immunförsvar, och används för att hindra avstötning av transplanterat och mot autoimmuna bindvävssjukdomar, speciellt systemisk lupus erythematosus som inte svarar på kortisonbehandling (FASS 2007b). Eftersom azatioprin påverkar blodet, ska man minst var tredje månad lämna blodprov (FASS 2007b). Azatioprin tillsammans med sol- och UV-strålning ökar risken för tumörbildning (FASS 2007b).

**Budenofalk®** är ett läkemedel mot långvarig svår diarré och mild till måttlig aktiv Crohns sjukdom. Det aktiva ämnet är budesonid (en kortikosteroid), som dämpar inflammation i nedre tunntarmen eller övre tjocktarmen. Vad budesonid gör är inte helt kartlagd, och få drabbas av biverkningar men variationen av effekten är stor. (FASS 2007c)

**Humira®** innehåller fullständiga humaniserade antikroppar mot TNF- $\alpha$ , vilka kallas adalimumab. Detta läkemedel har inte ännu godkänts för att ges till Crohnspatienter, men det görs ändå med de erfarenheter som finns av behandlingar mot reumatoid artrit och psoriasisartrit. (Hellström m.fl. 2007)

**Imurel®** är ett immunsuppressivt medel innehållandes azatioprin till patienter med transplantation eller patienter med systemisk lupus erythematosus som inte svarar på kortikosteroider eller fått biverkningar av dessa. I början av denna medicinering måste blodbildningen av leukocyter kontrolleras minst en gång per vecka. Mycket vanliga biverkningar ( $\geq 1/10$ ) är benmärgshämning i form av leukopeni, anemi (blodbrist) eller trombocytopeni (onormal nivå av blodplättar). (FASS 2007d)

**Prednisolon Pfizer** innehåller steroiden glukokortikoid som är immunsuppressivt och ges till patienter med exempelvis reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, ulcerös kolit, allergisk chock och vid tumörbehandling. (FASS 2006)

**Remicade** innehåller infliximab som är en monoklonal antikropp bestående av både humant fragment och musfragment, och som ska hämma TNF- $\alpha$ . Detta görs genom att de monoklonala antikropparna binder och neutraliserar TNF- $\alpha$  (oberoende om de är fria eller redan bundit till målcellen). Medicinen har dödliga bieffekter hos personer med hjärtsvikt och den kan utveckla aktiv tuberkulos hos personer med latent tuberkulos. Några patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit har vid användande av Remicade utvecklat hepatosplenärt T-cellslymfom (en form av cancer), och utgången varit dödlig. Medicinen används vid de behandlingar där man ska minska den inflammatoriska aktiviteten, t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit och reumatoid artrit. (FASS 2009)