

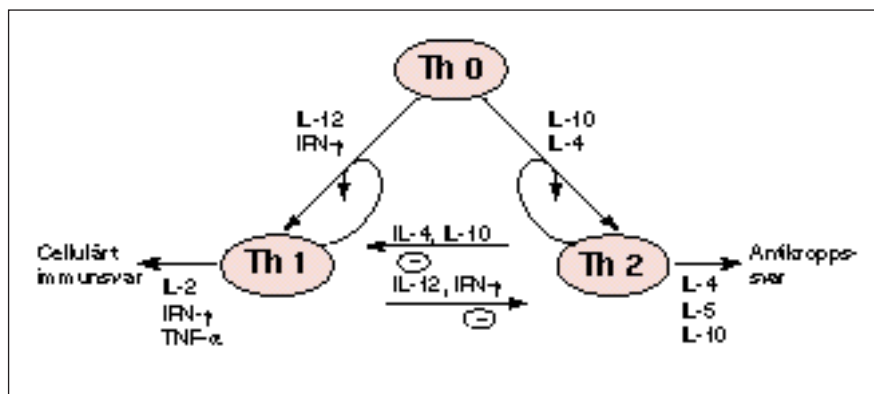
Immunsvar och inflammation vid Crohns sjukdom

Snart möjligt driva diagnostiken längre och utveckla mer specifika läkemedel

Den kroniska inflammationen vid Crohns sjukdom uppkommer sannolikt genom samverkan mellan ett genetiskt betingat aggressivt immunologiskt svar på i tarmen normalt förekommande antigener, framför allt bakterier, och omgivningsfaktorer. Mot bakgrund av denna komplexa patogenes ter sig sjukdomens kliniska heterogenitet naturlig. Fördjupad patogenetisk insikt möjliggör utveckling av läkemedel med specifika inflammationsreglerande effekter och leder sannolikt till indelning av Crohns sjukdom i undergrupper med mer enhetliga förlopp och terapivar.

Crohns sjukdom är en kronisk granulomatös inflammation som kan omfatta hela digestionskanalen, även om engagemang av terminala ileum och proximala kolon är vanligast. Extraintestinala komplikationer av immunologisk natur förekommer ofta, speciellt vid kolonsjukdom. Omfattningen av sjukdomen och dess förlopp varierar påtagligt mellan olika individer, och prognosen är därför svåröversäglig vid insjuknandet. Säkrare prognostisk bedömning kan göras efter de första sjukdomsåren.

Crohn-sjukdomens heterogena karaktär förklaras bäst av samverkan mel-



Figur 1. Differentiering av hjälpar-T-celler (CD 4). (-) = Hämmande effekt. Redan differentierade Th 1-/Th 2-celler förstärker ytterligare respektive sida av immunsvaret.

lan flera sjukdomspredisponerande gener och yttre faktorer [1]. Detta synsätt stöds av de likartade kliniska yttringarna inom familjer med sjukdomen [2]. Sannolikt kommer Crohns sjukdom därför successivt att kunna delas upp i undergrupper med mer enhetliga naturlförlopp och terapivar.

Efter hand som vår kunskap om patofysiologin vid Crohns sjukdom fördjupats, har det blivit uppenbart att den kroniska inflammationen underhålls av en obalans mellan pro- och antiinflammatoriska faktorer. Ur klinisk synvinkel riktas därför stort intresse mot möjligheterna att bryta denna inflammatoriska process. Blockering av proinflammatoriska mediatorer, framför allt tumörnekrosfaktor α (TNF- α), har preliminärt gett mycket uppmuntrande resultat [3], liksom systemisk behandling med inflammationshämmande cytokiner som interleukin(IL)-10 [4]. Framgångsrika försök att blockera syntesen av nyckelmolekyler i inflammationskaskaden med hjälp av antisensoligonukleotider har utförts i djurexperimentella modeller [5].

Genetik

Patienter med Crohns sjukdom har i 10–20 procent av fallen en nära släkting, oftast ett syskon, med samma sjukdom. Risken för sjukdom bland första gradssläktingar beräknas vara 10–20 gånger högre än i normalpopulationen [1]. Denna familjära anhopning, liksom frekvenskillnader mellan olika befolkningsgrupper i världen, förklaras bäst av genetiska faktorer även om gemen-

samma omgivningsfaktorer inte kan uteslutas. Det faktum att den relativa risken för sjukdom är låg hos andra gradssläktingar i jämförelse med första gradssläktingar, talar återigen för samverkan mellan flera gener [1].

De mest kraftfulla bevisen för betydelsen av ärftlighet kommer från tvillingstudier, bland annat från Sverige. Tysk och medarbetare [6] fann att 8/18 monozygota och 1/26 dizygota tvillingpar var konkordanta för Crohns sjukdom, det vill säga bägge tvillingarna hade sjukdomen. Motsvarande siffror för ulcerös kolit i samma studie var 1/16 respektive 0/20. Herediteten förefaller således vara av större betydelse vid Crohns sjukdom än vid ulcerös kolit. Crohn-tvillingparen visade dessutom god samstämmighet beträffande sjukdomsutbredning och insjuknandeålder.

Försök att definiera ärftlighetstypen vid Crohns sjukdom indikerar autosomalt recessiv nedärvning i 10–30 procent av fallen [7]. Troligen är flera oberoende lokus eller kombinationer av lokus involverade (genetisk heterogenitet). Det står emellertid klart att genetisk predisposition i sig, utan inverkan av olika yttre faktorer, inte är tillräcklig för att sjukdomen skall uppkomma.

T-cellernas roll

Immunsystemet i den normala tarmen måste tillåta passage av näringsämnen, samtidigt som infektiösa agens

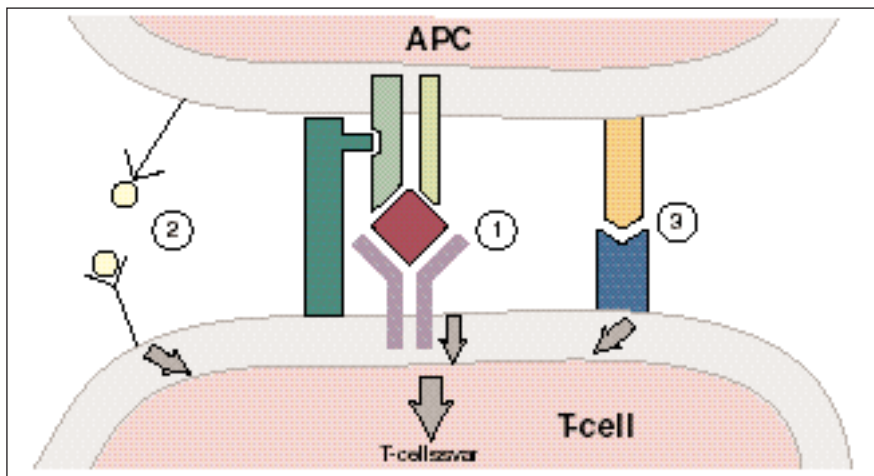
Författare

STEFAN LINDGREN

docent, överläkare, universitetslektor, sektionen för medicinsk gastroenterologi och hepatologi, invärtesmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

ARNE EGESTEN

docent, tf specialistläkare, sektionen för medicinsk gastroenterologi och hepatologi, invärtesmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö



Figur 2. Kommunikation mellan hjälpar-T-celler (CD 4) och antigenpresenterande celler (APC). 1 = HLA klass II-signal. 2 = Cytokinsignal. 3 = Signal från kostimulatoriska molekyler. ♦ = Antigen.

och toxiner specifikt igenkänns och neutraliseras. Om denna balans störs, kan ospecifik stimulering och aktivering av immunkompetenta celler leda till ökad produktion av inflammatoriska mediatorer och rekrytering av celler, som skadar slemhinnan. En rad studier under de senaste åren visar sammantaget entydigt att T-lymfocyter underhåller den kroniska inflammationen vid Crohns sjukdom [8]. Hjälpar-T-celler (CD 4), som funktionellt kan delas in i två grupper, Th 1 respektive Th 2, spelar en central roll. Th 1-celler producerar cytokiner såsom interferon(IFN)- γ , TNF- α och IL-2 och stimulerar cellulär immunitet, medan Th 2-cellerna bl a producerar IL-4 och IL-10, vilka aktiverar plasmaceller till syntes av immunoglobuliner (Figur 1). Crohns sjukdom förefaller vara Th 1-medierad till skillnad från ulcerös kolit, där Th 2-medierad immunreaktivitet sannolikt spelar större patofysiologisk roll [9].

Ett ökat antal aktiverade T-celler påträffas speciellt i de gastrointestinala lesionerna, där också cytokinproduktionen är uppreglerad [10]. Nästan alla djurmodeller med kolit av Crohns typ uppvisar ökad IFN- γ -produktion men normala/låga nivåer av IL-4 och IL-10; det vill säga en obalans som talar för Th 1-aktivering. Aktiverade T-celler har ett flertal uppgifter, såsom att känna igen sjukdomsspecifika antigener eller autoantigener, förmedla cytotoxicitet och reglera inflammation. Klonal expansion av specifika grupper av T-cellsreceptorer hos patienter med Crohns sjukdom har visats [10], vilket kan tala för specifik antigenstimulering alternativt genetiskt styrd T-cellsreaktivitet. T-cellsklonerna skulle t ex kunna stimuleras till proliferation och aktivering av bakterier, såsom Salmonella, Yersinia, E coli, Bacteroides och Helicobacter pylori [11]. Denna tolkning stöds även av den tarminflammation som bakterieprodukter, framför allt Bacteroides, orsakar hos genetiskt manipulerade djur,

dvs djur med utslagna gener (gene knockout) eller transgena djur [12], och möjligen av de inflammationshämmande effekterna av metronidazol vid sjukdomen. En alternativ förklaring kan emellertid vara att ett brott i mukosabarriären, t ex utlöst av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), i sig leder till expansion av bakteriellaktiva T-celler utan relation till den primära skademekanismen, eller att ökningen av bakteriellaktiva T-celler utgör ett delfenomen i en mer generell förlust av immuntolerans gentemot tarmanigener. Även om totalt sett bevisen för expansion av specifika T-cellskloner vid Crohns sjukdom är imponerande, är skillnaden mellan olika individer även i detta avseende stor.

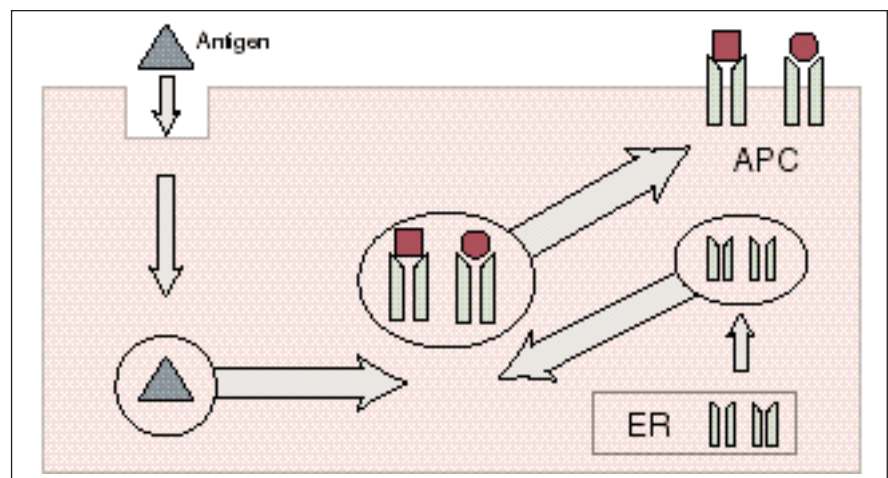
Genetisk reglering av T-cellssvar

Antigenpresenterande celler spelar flera nyckelroller i det immunologiska och inflammatoriska svaret och har varit föremål för ett stort antal studier vid

Crohns sjukdom. Optimal T-cellsaktivering kräver två typer av signaler: en som genereras då T-cellsreceptorn komplexbinds med peptidantigen kopplade till HLA (MHC) klass II-molekyler på ytan av antigenpresenterande celler och en andra signal, som uppkommer då kostimulatoriska ytmolekyler på T-celler och antigenpresenterande celler binds till varandra (Figur 2). Bägge dessa signaler leder till ett T-cellssvar som utmärks av cytokinfrisättning, uttryck av cytokinreceptorer och cellproliferation. Av de kostimulerande molekylerna har framför allt B7-1 och B7-2 på den antigenpresenterande cellen och motsvarande receptor, CD 28, på T-cellen samt den intercellulära adhesionsmolekylen (ICAM)-1 och dess T-cells motsvarighet (CD 54) studerats. Det har nyligen visats att uttrycket av B7-2 och ICAM-1 hos monocyter i blodbanan från patienter med Crohns sjukdom är ökat [13] och att B7-uttrycket är kraftigt i granulomatösa lesioner. Även proteiner som intracellulärt transporterar antigener till HLA klass I-molekyler (TAP) har studerats, dock utan att några entydiga skillnader mellan patienter och friska normalpersoner kunnat påvisas.

Mest studerad är emellertid variabiliteten (polymorfismen) avseende HLA klass II-molekyler. Dessa molekyler binder och visar peptidantigen på ytan av antigenpresenterande celler för T-cellsreceptorerna på hjälpar-T-celler (CD 4) (Figur 3). Den genetiska polymorfismen av HLA klass II-molekyler är enorm, i princip är varje individ unik i detta avseende. Identifiering av sjukdomsorsakande gener kan göras popula-

Figur 3. Främmande antigener fagocyteras av den antigenpresenterande cellen (APC). Fagosomer möter nyproducerade HLA klass II-molekyler som binder in korta peptider från det processade antigenet. Klass II-molekylerna presenterar slutligen antigenfragment på cellytan. ER = Endoplasmatiskt retikel.



tionsbaserat (associationsstudier) eller familjebaserat (kopplingsstudier). Vid den sistnämnda typen av studier undersöks huruvida en specifik genetisk markör konstant nedärvs tillsammans med sjukdomen inom en familj. Detta tyder i förekommande fall på att sjukdomsge-
nen/-generna är lokaliserad/e i nära anslutning till markören. Under de senaste åren har det varit möjligt att utföra screeningundersökningar av det humana genomet med hjälp av ett stort antal polymorfismmarkörer utspridda över hela genomet. Vid associationsstudier jämförs HLA klass II-genpolymorfism hos patienter med Crohns sjukdom med friska normalpersoner och patienter med till exempel ulcerös kolit. Studierna kan tänkas besvara följande frågor:

1. Är genetisk predisposition betydelsefull?
2. Vilken typ av nedärvning föreligger?
3. Hur många olika typer av sjukdomar finns det?
4. Vilka gener är involverade?

Många studier av HLA-associationer vid Crohns sjukdom har visat svaga positiva respektive negativa (skyddande) associationer till varianter (alleler) av de dominerande klass II-generna DRB1, DQB1 och DPB1. De observerade sambanden visar dock inget entydigt mönster [14] som vid ulcerös kolit, där starkare HLA-samband kopplade till sjukdomsutbredning och förlopp (DRB1, DQB) påvisats [14]. Vid undersökningar av svenska patienter har vi funnit framför allt en starkt skyddande effekt (negativ association) av DPB1*0401 [15].

Tolkningen av resultaten och jämförelser mellan olika studier försvåras av etniska skillnader mellan populationerna och ibland mellan studiegruppen och kontrollgruppen, metodologiska skillnader samt säkerligen av Crohn-sjukdomens heterogena karaktär. Det är därför viktigt att patientpopulationen är noggrant karaktäriserad och att etniskt matchad kontrollgrupp används. Vidare kan olika klass II-alleler ha identiska aminosyrasekvenser inom kritiska antigenbindande regioner och därmed likartade immunreglerande funktioner.

Möjligtvis skulle klarare HLA-associationer påvisas om patientgrupperna delas upp med utgångspunkt från olika kliniska karaktäristika såsom glukokortikosteroidresistens, förekomst av immunologiska markörer, t ex antineutrofila cytoplasmaantikroppar (ANCA), sjukdomslokalisering och extraintestinala manifestationer.

Eventuella associationer till gener utanför MHC-lokus har också studerats. Polymorfism av gener för proinflammatoriska cytokiner och deras antagonister, som t ex IL-1, IL-1-receptor-

antagonist och TNF- α , har studerats i flera arbeten, dock utan entydiga resultat [16]. Trots detta kvarstår möjligheten av cytokingenpolymorfism som en attraktiv förklaring till Crohn-sjukdomens heterogenitet. Sådana associationer utesluter inte betydelsen av HLA-gener utan passar snarare med uppfattningen att flera gener ligger bakom dispositionen för komplexa sjukdomar, såsom Crohns sjukdom. Tänkbara kandidatgener utöver de tidigare nämnda kan vara gener som reglerar mucinproduktion, adhesionsmolekyler och cytokinreceptorer.

Nyligen har de första rapporterna från omfattande undersökningar av det humana genomet hos familjer med Crohns sjukdom publicerats. I en fransk studie påvisades ett sjukdomsassocierat lokus på kromosom 16 [17], medan man i England fann kopplingar till genlokus på kromosomerna 3, 7 och 12 [18]. Det bör observeras att dessa resultat är baserade på familjestudier och att man därför möjligen identifierat en särskild subgrupp av sjukdomen. Det behövs således fortfarande ytterligare associationsstudier från olika populationer. Det förefaller emellertid sannolikt att de gener som predisponerar för Crohns sjukdom, till skillnad från ulcerös kolit, finns utanför HLA-regionen på den korta armen av kromosom 6.

Inflammationsreglering

Lymfocyter och makrofager i inflammatorisk tarmmukosa syntetiserar och frisätter stora mängder potenta proinflammatoriska mediatorer [19]. Tarmslemhinnan löper hela tiden risk att utveckla kronisk inflammation och måste, som tidigare nämnts, balansera behovet av passage av näringsämnen med förmågan att specifikt känna igen och neutralisera infektiösa agens och toxiner. Detta illustreras väl vid genutslagning och av transgena möss, hos vilka specifika gendelektioner (IL-2, IL-10, IL-6 och T-cellsreceptorn) respektive introduktion av gener (HLA B27, β_2 -mikroglobulin) inneburit störningar av denna balans med kronisk tarminflammation som följd. En nödvändig förutsättning är emellertid att djuren växer upp i närvaro av bakterieantigen i tarmlumen [12]. Även om specifika cytokinbrister inte påvisats, visar flera studier ökad produktion av potenta proinflammatoriska cytokiner såsom IL-1 och TNF- α i tarmvävnad från patienter med Crohns sjukdom jämfört med normalpersoner [9].

De proinflammatoriska cytokinerna ökar också förmågan hos epitelceller, endotelceller, makrofager och fibroblaster att producera potenta kemotaktiska cytokiner (kemokiner), till exempel IL-8 och monocyte chemo attractant

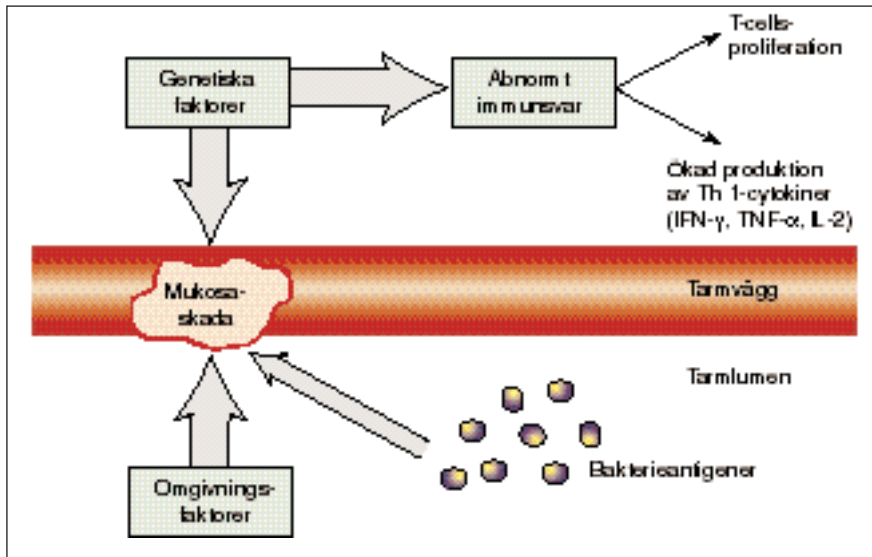
protein 1 (MCP-1) [19]. Kemokiner stimulerar i sin tur migrationen av monocyter/makrofager och granulocyter från cirkulationen till den inflammerade slemhinnan. Eftersom kemokinerna är långlivade och potenta kan de effektivt stimulera frisättning av vävnadsdestruerande syreradikaler från dessa celler. Alla leukocyter som triggas av cytokiner ökar dessutom produktionen av arakidonsyrametaboliter, en annan viktig grupp av proinflammatoriska molekyler vid denna sjukdom [19].

Dessa mekanismer leder sammantaget till att det intestinala inflammationssvaret vid Crohns sjukdom är påtagligt uppreglerat. Dessutom förefaller patienterna ha en bristande förmåga att nedreglera inflammationen i form av otillräcklig aktivitet av IL-10, IL-4, IL-1-receptorantagonist (en hämmare av IL-1) och transforming growth factor(TGF)- α [9, 20]. Därför finns förutsättningar för den inflammatoriska processen att fortsätta trots att inflammationsutlösande agens eller molekyler eliminerats av immunsystemet.

Typen av cytokinproduktion har också betydelse för differentieringen av immunsystemet (Figur 1). Till exempel leder IL-12-produktion från antigenpresenterande celler till Th 1-differentiering medan IL-10-produktion stimulerar Th 2-differentiering. På motsvarande sätt medför IL-4-produktion från naturliga mördarceller (NK-celler) Th 2-differentiering medan IFN- γ -produktion bidrar till utveckling av Th 1-svar [9]. Av de antiinflammatoriska cytokinerna har särskilt IL-4 tilldragit sig intresse eftersom detta cytokin hämmar Th 1-svar, vilket anses vara av särskilt stor patogenetisk betydelse vid Crohns sjukdom. Det har klarlagts att IL-4-produktionen i slemhinnan från patienter med Crohns sjukdom är kraftigt nedsatt [20]. Motsvarande har också visats för IL-10.

Nya terapeutiska infallsvinklar

Den ökade principiella förståelsen för immunpatofysiologin vid Crohns sjukdom ger nya terapeutiska infallsvinklar, t ex tillförsel av hämmande cytokiner eller humaniserade monoklonala antikroppar mot proinflammatoriska cytokiner och påverkan av adhesionsmolekyler. Antisensoligonukleotider riktade mot transkriptionsfaktorn NFkB blockerar produktionen av proinflammatoriska cytokiner och förhindrar utvecklingen av histologisk kolit hos möss [5]. Detta är ett exempel av många på en intressant utveckling av antisensoligonukleotider med förmåga att hämma syntesen av nyckelmolekyler i den inflammatoriska reaktionen. Betydelsen av modulering av inflammationsförloppet på cytokinnivå illustreras också väl av nyligen genomförda studier



Figur 4. Samverkan mellan genetisk predisposition, omgivningsfaktorer och bakterier i tarmen förorsakar ett abnormt immunsvår och kronisk inflammation.

er där patienter behandlats med antikroppar mot TNF- α [2] respektive tillförsel av interleukin-10 [3]. Korttidsstudier visar i bägge fallen lovande effekter på medelsvår till svår Crohns sjukdom, beträffande TNF- α speciellt på fistulerande Crohn-sjukdom. Utveckling av selektiva hämmare för kemokiner kan också tänkas få betydelse som en terapeutisk modalitet vid Crohns sjukdom [19].

Sammanfattning

Patogenesen vid Crohns sjukdom kan ses som ett aggressivt Th 1-medierat immunologiskt svar på normalt förekommande antigener i tarmlumen, t ex bakterier (Figur 4). Både luminala faktorer och genetisk predisposition kan således vara av betydelse, men ingendera är sannolikt tillräcklig för att ensam orsaka inflammation. Den känsliga balansen i tarmväggen kan lätt rubbas med kronisk inflammation som följd. Det är möjligt att alla faktorer som bryter mukosabarriären kan tjäna som initiatörer och att sedan luminala antigener tillsammans med genetiskt bestämd immunreglering leder fram till den kroniska inflammationen. Genetiska faktorer kan sannolikt också bestämma huruvida den kroniska inflammationen kommer att få karaktären av en långsam, inaktiv process eller av svårare sjukdom. Ökad kunskap om patogenesen har gett oss större möjligheter att förstå sjukdomens heterogenitet. Därmed blir underlaget för klassificering av patienterna bättre, vilket i sin tur medger en individuellt inriktad terapi. Detaljerad kunskap om inflammationsregleringen ger nya möjligheter att utveckla specifika läkemedel. Vi går således från försök att ospecifikt hämma immunsystemet med till exempel steroider mot att använda specifika immunregulatorer. Nya terapeutiska strategier inriktas framför allt

på att hämma Th 1-svar och stimulera en utveckling mot Th 2-svar.

Referenser

- Duerr RH. Genetics of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 1996; 2: 48-60.
- Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, Dupas JL et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996; 111: 604-7.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of interleukin-10 in steroid-refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 383-9.
- Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996; 2: 998-1004.
- Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-6.
- Orholm M, Iselius L, Sorensen TI, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Investigation of inheritance of chronic inflammatory bowel diseases by complex segregation analysis. *BMJ* 1993; 306: 20-4.
- Powrie F. T cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles. *Immunity* 1995; 3: 171-4.
- Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 1996; 157: 1261-70.
- Gulwani-Akolkar B, Akolkar PN, Minasian A, Pergolizzi R, McKinley M, Mullin G et al. Selective expansion of specific T cell receptors in the inflamed colon of Crohn's disease. *J Clin Invest* 1996; 98: 1344-54.

- Duchmann R, Marker-Hermann E, Meyer zum Buschenfelde KH. Bacteria-specific T-cell clones are selective in their reactivity towards different enterobacteria or *H. pylori* and increased in inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 1996; 44: 71-9.
- Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grentner WB, Hamm TE Jr, Balish E et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 945-53.
- Liu ZX, Hiwatashi N, Noguchi M, Toyota T. Increased expression of co-stimulatory molecules on peripheral blood monocytes in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1241-6.
- Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, Jewell DP. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; 347: 1212-7.
- Wassmuth R, Keller Y, Thomson G, Starck M, Lindhagen T, Holmberg E et al. HLA DPB1 alleles provide protection against Crohn's disease in Caucasians. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 405-11.
- Kontroubaki I, Crusins JBA, Pena AS. Immunogenetics of cytokines: relevance for future research on inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1139-46.
- Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.
- Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14: 199-202.
- MacDermott RP. Alterations of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1996; 31: 907-16.
- West GA, Matsuura T, Levine AD, Klein JS, Fiocchi C. Interleukin 4 in inflammatory bowel disease and mucosal immune reactivity. *Gastroenterology* 1996; 110: 1683-95.

Summary

Immune response and inflammation in Crohn's disease; more detailed diagnostics and more specific drugs soon to be available

Stefan Lindgren, Arne Egesten

Läkartidningen 1999; 965: 52-5

The chronic inflammation in Crohn's disease may be caused by aggressive response to bacterial antigens normal to the gut. Genetic and environmental factors modify the inflammatory response evoked by damage to the mucosal gut barrier. Genetic factors may also determine the subsequent course of chronic inflammation. Further elucidation of the pathogenesis might improve our understanding of the heterogenous nature of Crohn's disease, thus enabling the disease to be subtyped and individualised therapy directed primarily at down-regulation of helper T-cell-1 response to be developed.

Correspondence: Associate Professor Stefan Lindgren, Gastroenterology-Hepatology Division, Dept of Medicine, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.