

Interleukin-18 kan ge nya läkemedel

Har skyddande effekt mot tumörväxt och infektioner

Sammanfattat

- IL-18 är ett proinflammatoriskt cytokin från i huvudsak antigenpresenterande celler. Dess huvudsakliga funktion är att delta i aktiveringen av TH1-celler och NK-celler.
- IL-18 neutraliseras av ett sekretoriskt hämmarprotein, IL-18BP. Normalt råder en jämvikt mellan IL-18 och IL-18BP. Ett med IL-18BP homologt protein hos koppvirus minskar världens motståndskraft mot infektion.
- IL-18 tycks spela en skyddande roll vid tumörväxt och vissa infektioner. Hämmning av IL-18 med IL18BP- eller IL-18-antikroppar kan dämpa experimentell artrit.
- Såväl IL-18 som IL-18BP har potential som blivande biologiska läkemedel.

Att påstå att molekylärbiologin förändrar den medicinska världsbilden är närmast en truism. Ny kunskap genereras i en allt snabbare takt, och den enkle doktorn slits mellan beundran för resultaten och frustration över svårigheterna att förstå dem.

Snart nytt läkemedel?

De flesta av oss, även åtskilliga forskare kring inflammation, hade tills ganska nyligen inte hört mycket talas om interleukin-18 (IL-18). Det finns nu god anledning att ändra på detta, sedan det visat sig att IL-18 och dess naturliga hämmare, IL-18-bindande protein (IL-18BP), spelar en viktig roll inom tumörbiologi, autoimmunitet och inflammation. IL-18 kan dessutom snart bli aktuellt som nytt läkemedel.

Interferon gamma (IFN- γ) är ett cytokin som produceras av TH1-lymfocyter, och vars funktion i den inflammatoriska processen anses vara stimulering av monocyter och makrofager till bild-

ning av proinflammatoriska cytokiner såsom TNF α och IL-1 β .

IL-18 identifierades redan 1989 som IFN- γ -inducerande faktor, men kom sedan i skymundan för ett annat interleukin, IL-12, som har liknande effekt på TH1-celler. IL-18 frisätts efter stimulering från makrofager och Kupffer-celler, men även från dendritiska celler i ledhinna och kondrocyter [1].

År 1998 klonades genen och lokaliserades till kromosom 11q22 hos människa. Då visade det sig att IL-18 tillhör IL-1-familjen av cytokiner. Liksom IL-1 syntetiseras IL-18 i en proform. Pro-IL-18 har en molekylvikt på 24 kDa, och klyvs av ICE (= capsase 1), samma enzym som klyver pro-IL-1. Därvid bildas det aktiva 18 kDa-proteinet.

Egen receptor

IL-18 har en egen receptor, IL-18R. Denna tillhör IL-1-receptorfamiljen. Som sådan har den en alfa- och en betakedja. Alfakedjan binder med låg affinitet; betakedjan binder inte själv, men vid heterodimerisering av en alfa- och en betakedja binds IL-18 kraftigt, vilket resulterar i signalöverföring och cellaktivering. Därvid bildar TH1-cellerna inte enbart IFN- γ utan även mRNA för IL-6 och inducerat kväveoxid, iNOS m m.

IL-18 finns bl a i ledvätska vid artrit. Utöver TH1-celler aktiveras även NK(»natural killer«)-celler av IL-18.

Löslig del av receptorn

IL-18-receptorn uttrycks på framför allt TH1-celler men finns även på B-lymfocyter. Synnerligen spännande är upptäckten nyligen av en löslig del av receptorn som cirkulerande IL-18-bindande protein (IL-18BP). IL-18BP isolerades först från urin men kan även påvisas i blod och andra kroppsvätskor. Den har ingen förmåga till cellbindning eller signalering, utan anses vara en naturlig hämmare av IL-18, precis på liknande sätt som IL-1Ra hämmar IL-1 β , och de lösliga TNF-receptorerna hämmar TNF α .

IL18BP uppvisar 70 procents homologi med ett protein som bildas av Moluscum contagiosum-virus. Detta protein förmodas vara ett vapen som virus

Författare

FRANK A WOLLHEIM

professor, reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

använder mot IL-18 och dess förmåga att mobilisera immunförsvaret hos värden. Liknande IL-18-hämmande protein har påvisats hos varicella och andra koppvirus. Genen för IL-18BP återfinns på kromosom 11q13.

Möjligt vapen mot tumörer

IL-18 tilldrar sig nu intresse som möjligt vapen mot tumörer och vissa infektioner, t ex leishmanios. Å andra sidan har IL-18BP visats kunna dämpa djurmodeller av artrit. Dessa nya terapeutiska möjligheter studeras för närvarande för högttryck på laboratorier i flera länder.

Referens

1. Lebel-Binay S, Berger A, Zinzindohoue F, Cugenenc P, Thiounn N. Interleukin-18: biological properties and clinical implications. Eur Cytokine Netw 2000; 11(1): 15-26.

Summary

The role of IL-18 in inflammatory disease

Frank A Wollheim

Läkartidningen 2000; 97: 4604.

IL-18, originally identified as interferon-gamma inducing factor (IGIF), is related to the IL-1 family in terms of its structure as well as its processing, receptor, signal transduction pathway and pro-inflammatory properties. IL-18 is also functionally related to IL-12, as it induces the production of Th1 cytokines and participates in cell-mediated immune cytotoxicity.

A summary is made of recent advances in the understanding of IL-18 structure, processing, receptor expression and immunoregulatory functions. It focuses on the role of IL-18 modulation in tumours, infections and autoimmune and inflammatory diseases.

Correspondence: Frank Wollheim, Dept of Rheumatology, Universitetssjukhuset i Lund, S-221 85 Lund.

E-mail: frank.wollheim@reum.lu.se