

**Per Schedvins**, med kand, reumatologiska forskningslaboratoriet, institutionen för medicin, Karolinska sjukhuset, Stockholm  
**Peter Hjelmsström**, med dr och med kand, Neurotec-institutionen, sektionen för neurologi, Karolinska institutet, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm (*peter.hjelmstrom@neurotec.ki.se*)

## Kemokiner ger hopp om specifik antiinflammatorisk behandling

■ Att lära sig de klassiska tecknen på inflammation rubor, tumor, calor och dolor har ingått i grundutbildningen av medicinare i århundraden. Två tusen år efter det att den romerske filosofen Celsus observerade dessa klassiska tecken har vi fortfarande mycket att lära oss om uppkomsten av dessa fenomen och orsakerna till inflammatoriska folksjukdomar som reumatoid artrit och astma. Dagens antiinflammatoriska läkemedel är relativt ospecifika med ett flertal biverkningar, och intensiv forskning bedrivs för att förstå de basala immunologiska mekanismerna och framställa läkemedel som specifikt modulerar olika typer av inflammation. Ett genombrott i denna forskning har varit upptäckten av en familj av små strukturellt relaterade proteiner kallade kemokiner. Dessa kan sägas fungera som immunsystemets dirigenter och förväntas utgöra angreppspunkt för en ny typ av specifika antiinflammatoriska läkemedel. Denna artikel ger en översikt av de mest fundamentala aspekterna av kemokinbiologi och belyser några av de mest lovande möjligheterna att påverka inflammatoriska sjukdomar genom läkemedel riktade mot kemokiner och kemokinreceptorer.

### Hett biomedicinskt forskningsfält

I slutet av 1980-talet identifierades interleukin-8 som den första medlemmen i en familj av små cytokiner kallade kemokiner som styr migration av leukocyter. Det har sedan dess publicerats över 10 000 vetenskapliga artiklar om kemokiner, och det är för närvarande ett av de hetaste biomedicinska forskningsfälten [1]. Omkring 50 kemokiner och 20 kemokinreceptorer har upptäckts hos människan, framför allt genom sökningar i genetiska databaser. Karakteriseringen av kemokinfamiljen är därmed ett av de bästa exemplen på användningen av genomprojekt och bioinformatik [2, 3]. Kemokiner är 20–70 procent strukturellt homologa med varandra och består av 70–130 aminosyror med fyra för kemokinfamiljen utmärkande cysteiner. Två huvudfamiljer urskiljs baserat på placeringen av de två första cysteinererna, som antingen ligger bredvid varandra (CC) eller är separerade av en aminosyra (CXC). Kemokiner kan bildas och utsöndras av de flesta celltyper i kroppen och verkar genom att binda sig till G-proteinkopplade receptorer. En kemokinreceptor kan i allmänhet känna igen flera kemokiner, och en kemokin kan binda sig till fler än en receptor (Figur 1). Kemokinreceptorerna är i många fall cellspecifika, och exempelvis uttrycks receptorer för IL-8, som egentligen skall kallas CXCL8, i hu-

### SAMMANFATTAT

Inflammation utgör ett stort medicinskt problem och orsakar lidande i många vanliga sjukdomar som exempelvis reumatoid artrit och astma.

Vår kunskap om den inflammatoriska processen är begränsad.

Dagens antiinflammatoriska läkemedel är relativt ospecifika och har många biverkningar.

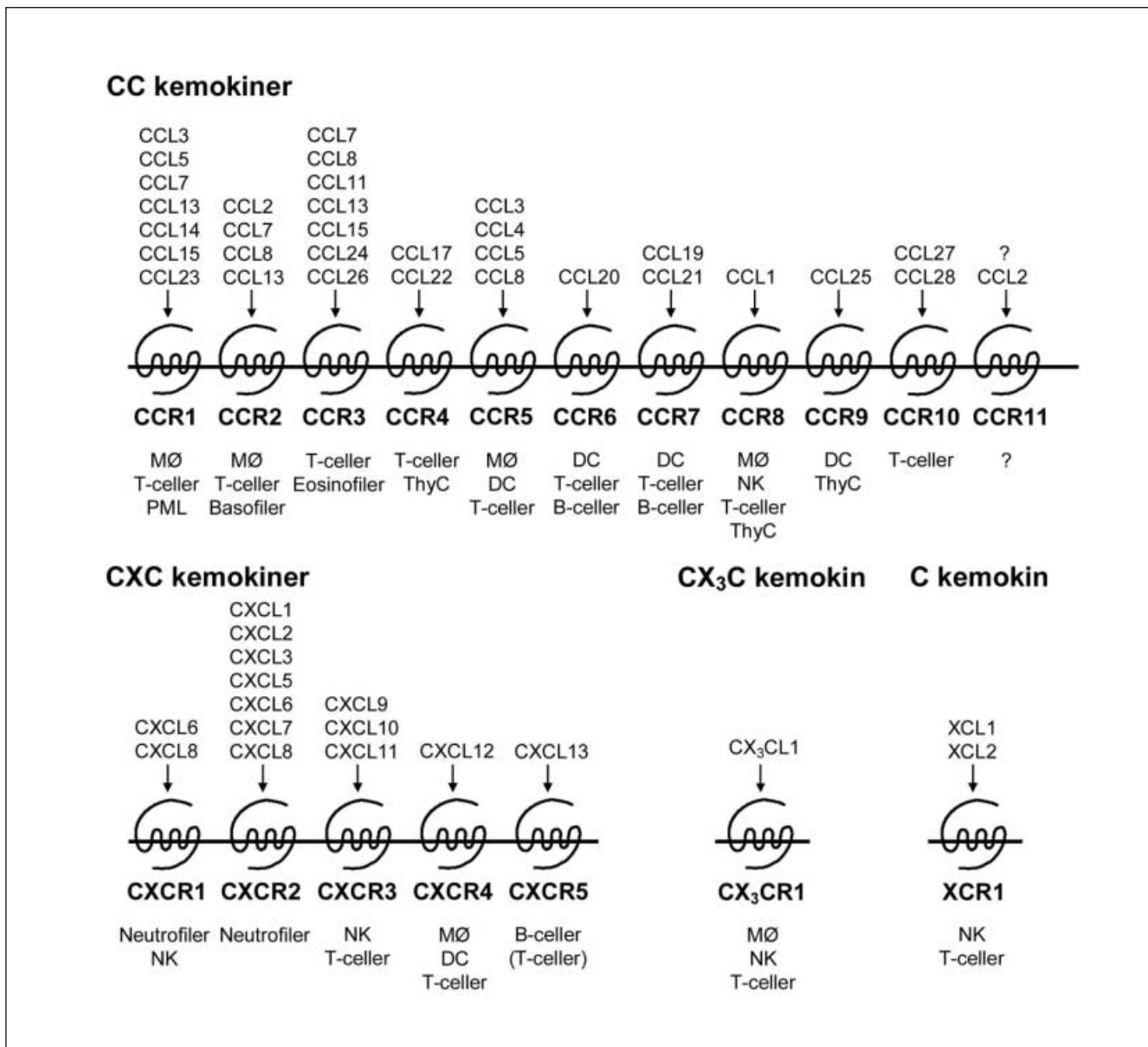
Upptäckten av kemokiner har gett ökad förståelse för de molekylära mekanismerna bakom inflammation. Denna proteinfamilj har visats vara med och styra immunsystemet på ett specifikt sätt.

Kemokiner och deras receptorer förväntas utgöra angreppspunkt för en ny typ av specifika antiinflammatoriska läkemedel.

vudsak av neutrofila granulocyter. Detta ger hopp om att selektivt kunna blockera den sorts leukocyter som är mest betydelsefulla för en viss typ av inflammation utan att nämnvärt påverka resten av immunförsvaret. Kemokinreceptorerna liknar strukturellt de adrenerga G-proteinkopplade receptorerna, som exempelvis blockeras effektivt med betablockerare. Kemokinreceptorer är följaktligen lämpade som mål för oralt tillgängliga antagonister, och substanser som blockerar dem håller nu på att testas i kliniska prövningar [4, 5].

### Kemokinsystemet utnyttjas för virusspridning

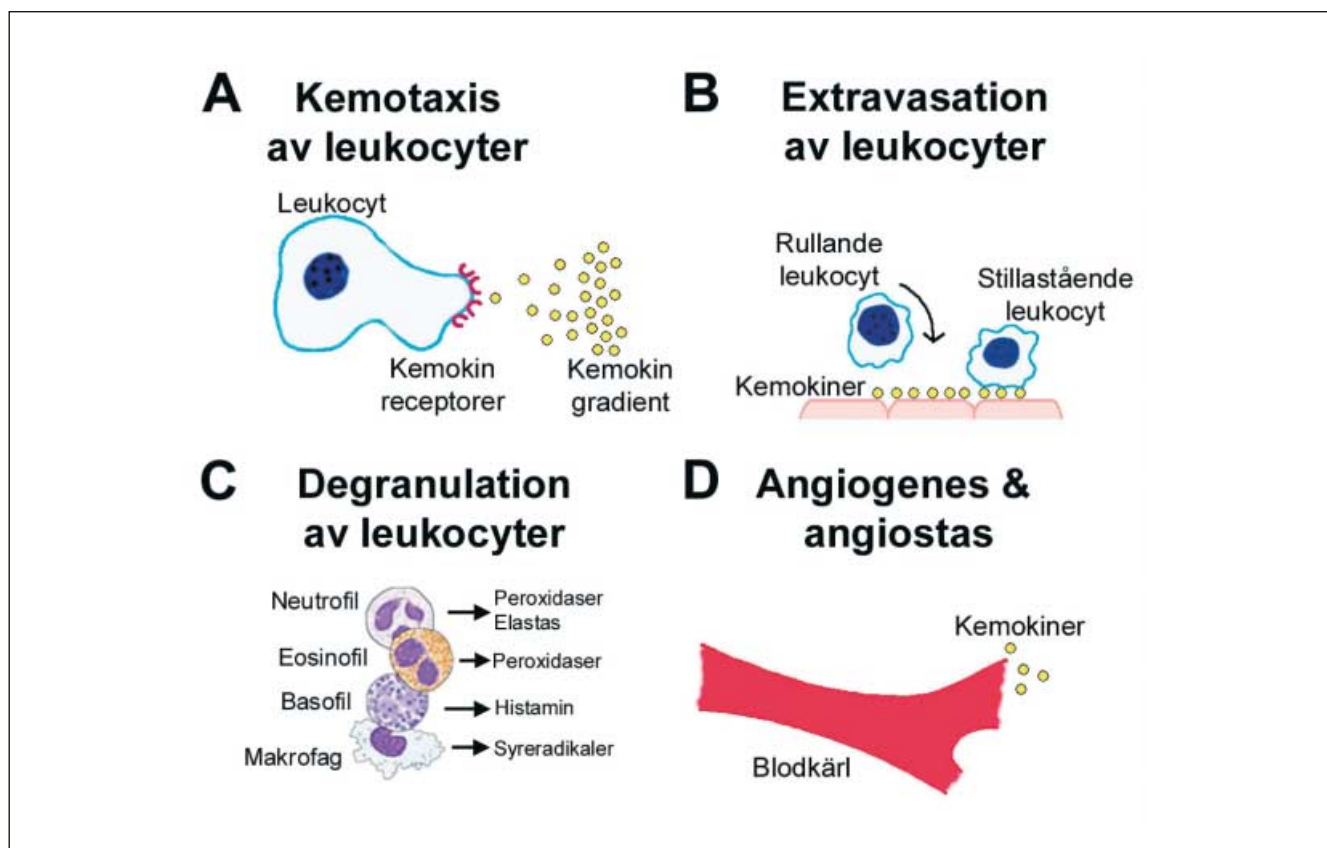
Funktionellt brukar kemokiner indelas i inflammatoriska, vilka utsöndras lokalt som svar på cytokiner och bakteriella toxiner, och lymfoida, vilka produceras kontinuerligt i lymfvävnad. Denna indelning har dock ifrågasatts efter det att lymfoida kemokiner har visats uttryckta i vissa typer av inflammation [6]. Tidigare trodde man att kemokinernas funktion enbart var att via kemotaxis visa leukocyter vägen till ett inflammatoriskt område. Detta är en viktig uppgift, men man har nu visat



**Figur 1.** Kemokiner indelas i fyra familjer baserat på placeringen av de två första cysteinerna som antingen ligger bredvid varandra (CC) eller separeras av en eller flera aminosyror. XCL-kemokinerna har bara en cystein. I bilden visas de nu kända kemokinreceptorerna, deras ligander och vilka celler som uttrycker receptorerna. Exempelvis uttrycks CXCR5-receptorn i huvudsak av B-celler och har CXCL13-kemokinen som ligand. DC = dendritisk cell; MØ = makrofag; NK = naturlig mördarcell; PML = polymorfonukleära leukocyter; ThyC = tymphocyt. I figuren namnges kemokinerna och kemokinreceptorerna enligt den nya internationella nomenklaturen [2, 3].

**Tabell I.** Exempel på kemokiner och kemokinreceptorer associerade med sjukdomstillstånd. I tabellen anges några kemokiner och deras receptorer som tros vara av betydelse i olika sjukdomstillstånd. Exempelvis tros kemokinen CCL2 spela en roll i utvecklingen av ateroskleros genom att attrahera makrofager som bär CCR2-receptorn. I aids är det CCR5- och CXCR4-receptorerna som fungerar som ko-receptorer för HIVs inträde i CD4+ celler. ARDS= akut andnödssyndrom; DC= dendritisk cell; MØ= makrofag; NK= naturlig mördarcell; Th1/Th2 T-cell av hjälpartyg 1 eller 2.

Kemokin	Receptor	Celltyp	Sjukdom	Referens
CCL2	CCR2	MØ	Ateroskleros	[10]
CCL3, 4, 5	CCR5	Th1, MØ, DC	Reumatoid artrit, multipel skleros, aids	[9, 11, 12]
CCL11	CCR3	Eosinofiler, Th2	Astma	[8]
CXCL8	CXCR1, 2	Neutrofiler	ARDS, bakteriell meningit	[2]
CXCL9, 10, 11	CXCR3	Th1, NK	Reumatoid artrit, multipel skleros	[9]
CXCL12	CXCR4	T-celler, MØ, DC	Aids	[11, 12]



**Figur 2.** Kemokiner har en mängd biologiska funktioner. I figuren visas kemokiners förmåga att styra cell- vandrings via kemotaxis (A); att mediera utträde av leukocyter från blodbanan (B); att mediera degranulation av leukocyter (C); samt att reglera nybildning av blodkärl (D). Bilden baseras på Mackays utmärkta översikt av kemokinbiologi [1].

att kemokiner även har en central roll för kärlutveckling, degranulation av leukocyter och utveckling av lymfoida organ (Figur 2) [1]. Vi har fortfarande mycket kvar att lära oss om kemokinerna, och vår kunskap idag är koncentrerad till inflammatoriska reaktioner. Mycket av vår kunskap om hur kemokiner fungerar kommer från studier av virus [7]. Virus är molekylära »hackers« som utnyttjar kemokinsystemet för att sprida sig och undkomma värdens immunförsvaret. Några virus har kopierat gener för kemokiner som stimulerar kärnlybildning, något som är viktigt för virus spridning, och gener som kan styra immunsvaret från en antiviral typ av T-cellsreaktion (Th1) till en för viruset mer ofarlig typ av reaktion (Th2). Virus kan även producera ett flertal kemokinbindande proteiner och peptidantagonister för kemokinreceptorer. Det mest kända virus som använder kemokinsystemet för sin spridning är HIV, som utnyttjar två kemokinreceptorer, CCR5 och CXCR4, för att ta sig in i CD4-positiva T-celler. Ett flertal av de virala proteiner som inhiberar och utnyttjar kemokinsystemet har legat till grund för framställning av de substanser som nu är i kliniska prövningar.

### Viktig roll i flera sjukdomstillstånd

Kemokiner spelar en viktig roll i många olika inflammatoriska sjukdomar. Ett flertal olika kemokiner har hittats i inflammerat luftvägsepitel, bronkoalveolär sköljvätska och sputum hos patienter med astma [8]. En av de mest intressanta kemokinerna i patogenesen av astma är CCL11 (Eotaxin), som attraherar eosinofila granulocyter framför allt genom interaktion med CCR3-receptorn. CCR3 uttrycks förutom av eosinofiler även av T-hjälparytp-2(Th2)-celler, som till stor del styr

allergiska reaktioner, och den är därmed en naturlig kandidat för att blockera för nya immunomodulerande läkemedel. I inflammatoriska sjukdomar som kännetecknas av en T-hjälparytp-1(Th1)-reaktion återfinns i stället CCR5 och CXCR3, och antagonister mot dessa receptorer testas för närvarande för behandling av sjukdomar som reumatoid artrit och multipel skleros [9]. I ateroskleros verkar CCL2 (MCP-1) och dess receptor CCR2 spela en viktig roll för plackformation genom rekrytering av makrofager [10]. Detta har visats både i behandlingsstudier och i studier av genetiskt manipulerade »knockout«-möss som saknar dessa gener. Den sjukdom där utvecklingen av kemokinreceptorantagonister har kommit längst är aids, där CCR5- och CXCR4-antagonister testas som en ny typ av bromsmedicin och postexponeringsprofylax genom att blockera HIVs inträdande i CD4-positiva celler [11, 12]. Få kliniska data är dock ännu publicerade från kliniska prövningar av dessa koreceptorantagonister [13]. Intensiv forskning bedrivs även för att förstå kemokinernas roll i andra sjukdomstillstånd, exempelvis cancerutveckling [9] och avstöttningsreaktioner vid organtransplantation [14, 15]. (Tabell I)

### Morgondagens behandling av inflammatoriska sjukdomar?

Upptäckten av kemokinfamiljen som specifika regulatorer av immunförsvaret har gett oss en större insikt i de komplexa mekanismer som styr inflammatoriska reaktioner. Oavsett hur testen av de första kemokinreceptorblockerarna utfaller har denna ökade kunskap gett oss hopp om att mer specifikt kunna modulera immunförsvaret och mer effektivt behandla inflammatoriska sjukdomar i framtiden.

### Referenser

1. Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol* 2001;2:95-101.
2. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsu-

- shima K, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:145-76.
3. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000;12:121-7.
  4. Cascieri MA, Springer MS. The chemokine/chemokine-receptor family: potential and progress for therapeutic intervention. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4:421-7.
  5. Proudfoot AE, Power CA, Wells TN. The strategy of blocking the chemokine system to combat disease. *Immunol Rev* 2000;177:246-56.
  6. Hjelmström P. Lymphoid neogenesis: de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines. *J Leukoc Biol* 2001;69:331-9.
  7. Murphy PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat Immunol* 2001;2:116-22.
  8. Lukacs NW, Tekkanat KK. Role of chemokines in asthmatic airway inflammation. *Immunol Rev* 2000;177:21-30.
  9. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2001;2:108-15.
  10. Peters W, Charo IF. Involvement of chemokine receptor 2 and its ligand, monocyte chemoattractant protein-1, in the development of atherosclerosis: lessons from knockout mice. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:175-80.
  11. Garzino-Demo A, DeVico AL, Conant KE, Gallo RC. The role of chemokines in human immunodeficiency virus infection. *Immunol Rev* 2000;177:79-87.
  12. Simmons G, Reeves JD, Hibbitts S, Stine JT, Gray PW, Proudfoot AE, et al. Co-receptor use by HIV and inhibition of HIV infection by chemokine receptor ligands. *Immunol Rev* 2000;177:112-26.
  13. Doranz BJ, Filion LG, Diaz-Mitoma F, Sitar DS, Sahai J, Baribaud F, et al. Safe use of the CXCR4 inhibitor ALX40-4C in humans. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:475-86.
  14. Hancock WW, Gao W, Faia KL, Csizmadia V. Chemokines and their receptors in allograft rejection. *Curr Opin Immunol* 2000;12:511-6.
  15. Nelson PJ, Krensky AM. Chemokines, chemokine receptors, and allograft rejection. *Immunity* 2001;14:377-86.

## SUMMARY

Chemokines: ray of hope for specific therapy in inflammatory disease

**Per Schedvins, Peter Hjelmström**

*Läkartidningen 2002;99:1056-9*

Inflammation is a serious medical problem that causes suffering in many common diseases such as rheumatoid arthritis and asthma. Despite the fact that the clinical signs of inflammation - rubor, tumor, calor and dolor - have been known for almost two thousand years, our knowledge of the molecular pathways that mediate inflammation is still limited. Today's anti-inflammatory drugs are non-specific and have many undesirable side effects. The discovery of chemokines as small specific regulatory proteins of the immune system has increased our understanding of the inflammatory process. We have reason to believe that chemokines and their receptors are going to be targets for a new kind of anti-inflammatory therapy.

*Correspondence: Peter Hjelmstrom, Karolinska Institute, Dept of Neurology, Huddinge University Hospital, SE-141 86 Stockholm, Sweden. (peter.hjelmstrom@neurotec.ki.se)*

# Särtryck Läkartidningen

**N**är konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

## Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex  
av "Enligt min erfarenhet"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

**Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm**

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker**