

# Sykdomsmekanismer ved cøliaki

## Sammendrag

Cøliaki er en kronisk betennelses-sykdom som skyldes en uhensiktsmessig immunrespons i tarmen på gluten fra hvete og mot liknende proteiner fra bygg og rug. Sykdommen har multifaktoriell etiologi. Flere gener og miljøfaktorer spiller inn for utvikling av sykdommen. Vi har fått mye ny kunnskap om hvordan sykdommen utvikles. I artikkelen gir vi en oversikt over hva vi i dag vet om sykdomsmekanismene ved cøliaki.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

> Se også side 3176

### Ludvig M. Sollid

*l.m.sollid@labmed.uio.no*  
Immunologisk institutt

### Knut E.A. Lundin

Medisinsk avdeling  
og  
Immunologisk institutt

Rikshospitalet  
0027 Oslo

Blant de kroniske betennesssykdommene står cøliaki i en særstilling, fordi den utløses ved inntak av gluten. Sykdommen forsvinner når gluten elimineres fra dietten. Dette danner grunnlaget for dagens behandling.

## Glutenproteiner

Gluten er lagringsproteiner i hvete som det spirende frøet benytter seg av (1). Disse proteinene er viktige for melets bakeevne. Glutenproteinene kan deles i to hovedgrupper: gliadiner og gluteniner. Begge er rike på aminosyrene glutamin og prolin. Vi vet sikkert at cøliakere har intoleranse for gliadiner. Trolig har de også en intoleranse overfor enkelte gluteninproteiner.

Alminnelig hvete har et heksaploid genom. I hvetegenomet er det et stort antall gener som koder for gliadiner og gluteniner. I en enkelt hvetesort finnes det over hundre

forskjellige gliadinproteiner som likner svært på hverandre, men som har litt forskjellig aminosyresyklus. Dette mangfoldet av glutenproteiner har gjort det vanskelig å identifisere de delene av gluten som cøliakere har en uhensiktsmessig immunrespons på. Bygg og rug har lagringsproteiner som likner mye på dem som finnes i hvete, og cøliakere har intoleranse også overfor bygg og rug. Lagringsproteinene hos havre er mer forskjellige. Det ser ut til at de fleste med cøliaki tolererer ren havre (2).

## Cøliaki og betennelse i tynntarmen

Cøliaki er en enteropati lokalisert i tarmmucosa i duodenum og i den proksimale del av jejunum. I en fullt utviklet lesjon (type Marsh 3c, se Lundin og medarbeidere (2) for inndeling) ser man total atrofi av tarmtotterne, forstørrede hyperplastiske krypter, lymfocytt (T-celle)-infiltrasjon i epitelet og økt tetthet av forskjellige leukocytter (plasma-celler, makrofager/dendritiske celler og T-celler) i lamina propria (3). Disse forandringene går vanligvis helt tilbake ved behandling med glutenfri diett. Ved glutenprovokasjon kommer forandringene gradvis tilbake (4).

Økt infiltrasjon av T-celler i epitelet er den morfologiske forandringen som kommer først. Ofte ser man mildere typer av tarmlesjoner hos pasientene (Marsh 1–3b). Det er et økt antall T-celler av både  $\alpha\beta$ -T-cellerreseptor og  $\gamma\delta$ -T-cellerreseptor i tarmepitelet (5, 6). Mange av disse T-cellene uttrykker også reseptorer som er typiske for naturlige drepeceller (NK-celler, for eksempel CD94/NKG2), og de har evne til å drepe andre celler (7). Økt antall av intraepitelliale T-celler med  $\gamma\delta$ -T-cellerreseptor er typisk for cøliaki og kan brukes som et diagnostisk hjelpemiddel (8).  $\gamma\delta$ -T-cellene som finnes i tarmen, gjenkjenner såkalte MIC-A- og MIC-B-molekyler, som uttrykkes på «stresede» epitelceller (9). Selv om slike celler ikke gjenkjenner gluten direkte, er det mulig at de indirekte kan være involvert i sykdomsutviklingen ved cøliaki. I lamina propria er det særlig økt antall av CD4-positive T-hjelpeceller (10). Slike T-celler kan gjenkjenne gluten.

## Cøliaki – arv og miljø

Cøliaki er en ervervet lidelse. Opphopning av cøliaki i familier og høy konkordansrate hos eneggede tvillinger viser at genetiske faktorer spiller en rolle for sykdomsutviklingen. En viktig genetisk faktor har vært kjent i 30 år, nemlig HLA (11, 12). Cøliaki viser

en sterk assosiasjon til spesielle varianter av HLA-molekyler, men etter hvert er det blitt klart at også andre gener enn HLA disponerer for sykdomsutvikling. Det er beregnet at HLA bidrar med knapt halvparten av den genetiske komponenten, resten utgjøres av andre gener (13).

Trolig er det slik at individer med en disponerende genetisk konstitusjon kan utvikle sykdommen gitt spesielle miljøfaktorer. Gluten er en slik miljøfaktor. Infeksjoner kan være en annen miljøfaktor. I en svensk studie ble det vist at risikoen for cøliaki diagnostisert før to års alder er høyere hos barn født om sommeren enn om vinteren (14). Barn som er født om sommeren, får gluten introdusert i kosten på vinteren, da infeksjoner er mer vanlig. I tillegg har den samme forskergruppen vist at cøliakibarn oftere har hatt tre eller flere infeksjoner før seks måneders alder enn kontrollbarn (15).

## HLA-gener

Genene som er hovedansvarlig for HLA-assosiasjonen, ble identifisert for over ti år siden (16). De fleste med cøliaki i Norge er bærere av HLA-haplotypen DR3-DQ2. DR3 og DQ2 er HLA (MHC)-klasse II-molekyler. Disse molekylerne er heterodimerer av  $\alpha$ - og  $\beta$ -kjeder som kodes av gener i HLA-genkomplekset på kromosom 6. DQ2 molekylet på DR3-haplotypen kodes av alleler som heter *DQA1\*0501* og *DQB1\*0201*. De samme allelene gjenfinnes hos en annen gruppe cøliakipasienter, nemlig bærere av haplotypene DR5-DQ7 og DR7-DQ2 (dvs. de som er DR5/DR7-heterozygote). På DR5-DQ7-haplotypen finnes *DQA1\*0505*-allelet (bortimot identisk med *DQA1\*0501*) og på DR7-DQ2-haplotypen finnes *DQB1\*0202*-allelet (bortimot identisk med *DQB1\*0201*). Pasientene som er DR5/DR7-heterozygote, har derfor det samme DQ2-molekylet på sine celler, men genene som koder for molekylet, sitter på hvert sitt kromosom (fig 1) (16, 17).

Dette forholdet tyder meget sterkt på at HLA-DQ2-molekylet kodet av *DQA1\*05* og *DQB1\*02* er ansvarlig for HLA-assosias-



## Hovedbudskap

- Cøliaki er en ervervet immunologisk overfølsomhet mot gluten i hvete og liknende proteiner fra bygg og rug
- Sykdommen er multifaktoriell

sjonen hos flertallet (90–95 %) av cøliakipasientene (18). Det er holdepunkter for at HLA-DQ8-molekylet (kodet av *DQA1\*03*- og *DQB1\*0302*-allelene) er ansvarlig for HLA-assosiasjonen hos flertallet av pasienter som mangler HLA-DQ2 (*DQA1\*05/DQB1\*02*) (19, 20). Om lag 25 % av den norske befolkningen har HLA-DQ2 (*DQA1\*05/DQB1\*02*). Bare et fåtall av disse utvikler cøliaki. Dette understreker at andre faktorer enn HLA-gener er viktige for sykdomsutviklingen.

### Andre sykdomsdisponerende gener

Det pågår intens aktivitet for å identifisere andre disponerende gener enn dem som er kodet i HLA-genkomplekset. De fleste har studert familier med flere affiserte familiemedlemmer og brukt såkalt koblingsanalyse for å identifisere områder i det humane genomet som kan inneholde disponerende gener. HLA-regionen på kromosom 6 er kommet veldig tydelig frem i disse undersøkelsene (21, 22). Det er antydning at noen andre kromosomområder inneholder sykdomsgener, deriblant områder på kromosomene 2, 5, 10, 14 og 19 (21–25). Nylig er det fastslått at det helt sikkert eksisterer et sykdomsgen på den lange armen av kromosom 5, men identiteten til genet er fortsatt ukjent.

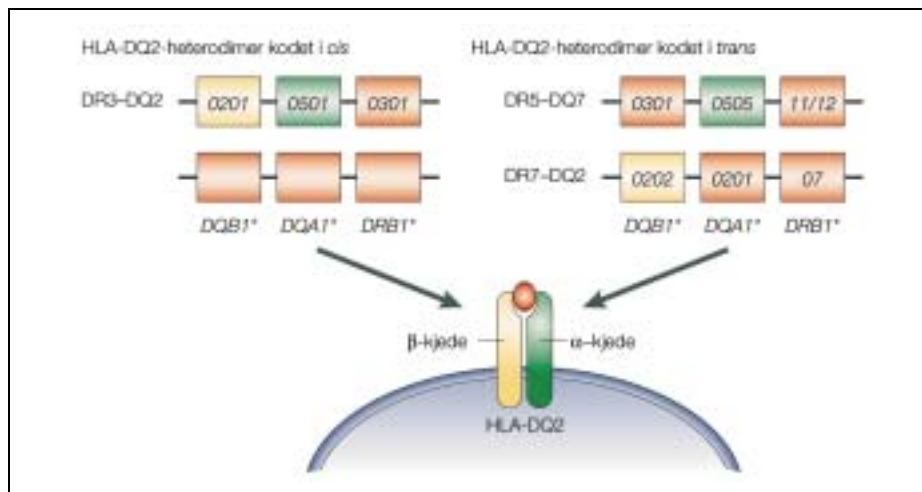
Området på kromosom 2 er interessant. Det inneholder et gen som koder for et molekyl (CTLA4) som negativt regulerer aktivering av T-celler. Siden cøliaki skyldes en upassende immunrespons på gluten, ville det passe bra med at en genetisk variant av *CTLA4* kan disponere for utvikling av cøliaki. Det er godt mulig at også de andre genene som disponerer for cøliaki, er gener som er med på å bestemme immunresponsen i tarmen mot gluten.

Den viktigste årsaken til at det har vært vanskelig å påvise andre gener enn HLA ved de genetiske undersøkelsene, er trolig at det er mange som er involvert, og at bidraget fra hvert gen er lite. I tillegg er det sannsynlig at effekten av genene påvirker hverandre, såkalt gensamspill eller epistas. Hvorvidt en genvariant skal spille en rolle hos en person, vil avhenge av hvilke varianter personen har av andre disponerende gener. Å påvise effekten av ett gen hos individer som har forskjellig sammensetning av de andre disponerende genene, blir krevende.

### HLA-DQ2- og -DQ8-molekylens rolle

Ved stimulering av en tynntarmsbiopsi fra en cøliakipasient med gluten skjer det en T-celleaktivering. Det er særlig de CD4-positive T-hjelpecellene i lamina propria som blir aktivert (26). Disse aktiverte T-celleene kan man dyrke in vitro og studere i detalj. CD4-positive T-hjelpeceller gjenkjenner antigene peptider bundet til HLA (MHC) klasse II-molekyler på antigenpresenterende celler.

Vi har alle flere (fire til åtte) forskjellige HLA-klasse II-molekyler på overflaten av



**Figur 1** HLA-assosiasjonen ved cøliaki. De fleste cøliakipasienter uttrykker en spesiell HLA-DQ2 (*DQA1\*05-DQB1\*02*) heterodimer. Denne HLA-heterodimeren er enten kodet av alleler som sitter på samme kromosom (i cis-posisjon) hos individer som har DR3-DQ2-haplotypen eller av alleler som sitter på motsatte kromosomer (i trans-posisjon) hos personer som er DR5-DQ7- og DR7-DQ2-heterozygote. Figuren er tatt fra Sollid (17) med tillatelse

våre antigenpresenterende celler. Det er derfor svært påfallende at de glutenreaktive T-celler som er isolert fra tarmbiopsier til cøliakipasienter, gjenkjenner glutenpeptider utelukkende når disse presenteres av HLA-DQ2- eller -DQ8-molekyler og ikke andre HLA-molekyler som er uttrykt hos disse individene (27, 28). Dette er et sterkt argument for at HLA-DQ2 og -DQ8 disponerer for cøliaki ved å presentere glutenpeptider i tarmen til T-celler.

Hvordan ser så glutenpeptidene som gjenkjennes av T-celler i tarmen ut? Det har foregått intens forskning på dette de siste årene, og denne forskningen har brakt oss mye ny kunnskap.

### Modifiserte glutenpeptider og binding til HLA-DQ2

HLA-klasse II-molekyler binder spesifikt proteinfragmenter på 10–30 aminosyrer. Slike proteinfragmenter eller peptider er bundet til HLA-molekylet i en utstrakt konformasjon, hvor aminosyresidekjedene passer ned i lommer i en bindingsgrop og hvor endene av peptidet stikker ut på hver side. Forskjellige varianter av HLA-molekyler har forskjellig form og kjemi i bindingsgrope. Dette resulterer i at forskjellige varianter av HLA-molekyler binder forskjellige peptider. Den delen av peptidet som dekker bindingsgrope i HLA-klasse II-molekyler, spenner over ni aminosyrer. Fem av disse ni aminosyrene har sidekjeder som ligger forankret i bindingslommer (P1, P4, P6, P7, P9). Bindingslommene som huser sidekjedene for P4, P6 og P7, er spesielle for HLA-DQ2 fordi de har en «forkjærlighet» for aminosyrer med negativ ladning (glutamat eller aspartat) (18).

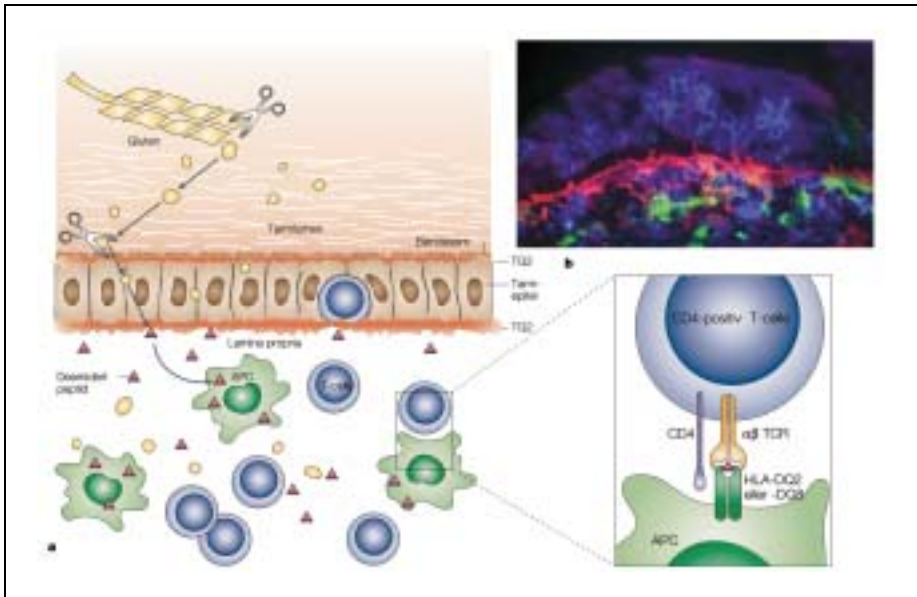
Har så glutenproteiner mye av disse to aminosyrene? Nei, faktisk er det sånn at glutenproteiner har uvanlig lite av disse to aminosyrene. Hvordan kan det så ha seg at glutenpeptider binder seg spesielt godt til HLA-DQ2-molekylet? Ved identifisering og

aminosyresekvensering av glutenpeptider som gjenkjennes av T-celler fra cøliakibiopsier, har det vist seg at enkelte glutaminer i peptidene er blitt omdannet til glutamat (29). Denne omdanningen, som kalles deamidering, kan skje spontant ved lav pH. En mulighet er derfor at denne deamideringen skjer i det sure miljøet i ventrikkelen. Det er imidlertid en annen mekanisme som er mer sannsynlig. Enzymet vevstransglutaminase (TG2), som er mest kjent for sin evne til å kryssbinde proteiner i bindevevet, er også i stand til å deamidere glutenpeptider. Vevstransglutaminase er uttrykt i tarmen (fig 2). Enzymet gjenkjenner spesifikt enkelte glutaminer i en peptidkjede og forandrer disse, enten ved å kryssbinde glutaminsidekjeden til lysinsidekjeden i et annet protein eller ved å reagere med vann og dermed omdanne glutamin til glutamat. Vevstransglutaminase kan spesifikt deamidere enkelte glutaminer i glutenpeptider til glutamat (30).

### Glutenreaktive T-celler i tarmen

Glutenreaktive T-celler kan dyrkes fra tynntarmsbiopsier fra cøliakipasienter, men ikke fra friske individer (31). Vi er i stand til å etablere polyklonale T-cellelinjer og T-cellekloner (replikater av enkeltceller). Det er mye enklere å studere og karakterisere antigene peptider som gjenkjennes av T-cellekloner, i og med at hver av disse som hovedregel har én enkelt antigenreseptor (T-cellerreseptor).

Ved bruk av T-cellekloner, rekombinante glutenproteiner med kjent aminosyresekvens og avansert peptidanalyse har man nå klart å identifisere mer enn 15 forskjellige glutenpeptider som gjenkjennes av T-celler fra tarmen til cøliakipasienter (29, 32–35). Noen av peptidene blir gjenkjent av T-celler dyrket fra tarmbiopsier fra alle cøliakipasienter, mens respons på en del av de andre peptidene finner man bare hos noen (18). Flertallet av peptidene gjenkjennes mye bedre eller bare hvis



**Figur 2** Tynntarmslesjonen ved cøliaki. Skjematisk fremstilling av tarmmucosa, med spesiell vekt på faktorer som er av betydning for utviklingen av cøliaki. a) De delene av gluten som er motstandsdyktige mot nedbrytning av proteaser i lumen og i børstesømmen, vil overleve fordøyelsen og kan bli transportert over epitelet som polypeptider. Glutenpeptider blir deamidert av vevstransglutaminase (TG2), som i tarmen hovedsakelig er lokalisert ekstracellulært i regionen under epitelet, men også litt i børstesømmen. CD4-positive T-celler i lamina propria gjenkjenner med sine T-cellereseporer (TCR) deamiderte glutenpeptider bundet til HLA-DQ2- eller -DQ8-molekyler på overflaten av antigenpresenterende celler (APC). b) Immunfluorescensfarging av vevstransglutaminase (rødt), HLA-DQ (grønn) og T-celler (CD3, blå) i et vevssnitt fra en tynntarmsbiopsi tatt fra en pasient med ubehandlet cøliaki. Legg merke til infiltrasjonen av T-celler i epitelet og nærheten mellom vevstransglutaminase, antigenpresenterende celler som uttrykker HLA-DQ og T-celler. Immunfluorescensbilde tatt av H. Scott, Rikshospitalet. Figuren er hentet fra Sollid (17) med tillatelse

enkelte glutaminer er blitt deamidert av vevstransglutaminase (30).

Glutenpeptider er motstandsdyktige mot nedbrytning av fordøyelsesenzymer (fig 2). Hovedgrunnen til dette er det høye innholdet av prolin i glutenproteiner. Det er en opphopning av T-celleepitoper i de områdene av gliadiner som har et særlig høyt innhold av prolin (35). Et fragment på 33 aminosyrer av et gliadin overlever fullstendig nedbrytningen av fordøyelsesenzymene. Det er rikt på prolin og inneholder seks delvis overlappende T-celleepitoper. Dette fragmentet er svært immunaktiverende hos cøliakipasienter (36).

**Aktivering av glutenreaktive T-celler**

Immunmediert drap av epitelceller, endret differensiering av epitelcellene samt strukturendringer i bindevevet som epitelcellelaget hviler på, er alle fremhevet som mulige mekanismer for tottatrofien og kryptcellehyperplasien ved cøliaki (18). Vi kjenner noen detaljer.

Keratinocytvekstfaktor (KGF, keratinocyte growth factor) er trolig involvert i kryptcellehyperplasien. Denne faktoren produseres av fibroblastliknede celler, og faktorer fra aktiverte T-celler kan indirekte gi økt produksjon av KGF (37). Cytokinet IL-15 spiller trolig en rolle for infiltrasjonen av T-celler i epitelet og epitelcelledrap (7, 38).

De forskjellige modellene for danning av cøliakilesjonen er ikke gjensidig ekskluderende. Det er sannsynlig at komplekse pro-

sesser er involvert. Vår forståelse er foreløpig ufullstendig. Det er imidlertid blitt mer og mer klart at utviklingen av tarmlesjonen ved cøliaki er kontrollert av aktiveringen av glutenreaktive CD4-positive T-hjelpeceller (18). Når disse cellene blir aktivert, «orkestrerer» de trolig mange forskjellige immunprosesser som til sammen gir lesjonen som er typisk for cøliaki. Det er påfallende at glutenreaktive CD4-positive T-celler produserer store mengder av cytokinet interferon- $\gamma$  (39). Dette taler for at de immunprosessene som blir drevet av dette cytokinet, er særlig sentrale i utviklingen av cøliakilesjonen.

**Antistoffer mot vevstransglutaminase**

Et påfallende funn ved cøliaki er forekomsten av IgA- og IgG-antistoffer mot vevstransglutaminase (såkalte endomysiumantistoffer eller TG2-antistoffer) (40). Dette er autoantistoffer med meget høy sykdomsspesifisitet (41, 42). Påvisning av slike antistoffer i serum er en sterk prediktor for sykdom. Hvis vi ikke hadde kjent til betydningen av gluten for cøliaki, ville sykdommen trolig ikke vært kategorisert som en fødemiddelintoleranse, snarere heller som en autoimmun lidelse.

Ved overgang til glutenfri diett forsvinner antitransglutaminaseantistoffene etter en tid, men de kommer tilbake ved glutenprovokasjon. Fremmedantigenet gluten styrer derfor danningen av autoantistoffene mot vevstransglutaminase. Hva er mekanismen bak dette?

Skifte av immunglobulinisotype fra IgM til IgA eller IgG krever vanligvis hjelp fra T-hjelpeceller som gjenkjenner det samme antigenet som antistoffene er rettet mot. Finnes det transglutaminasespesifikke T-celler ved cøliaki? Sannsynligheten for dette er ikke stor. Vevstransglutaminase uttrykkes i mange organer, blant annet i thymus. Transglutaminasereaktive T-celler ville derfor trolig blitt eliminert ved såkalt negativ seleksjon under T-cellemodningen i thymus. Om noen T-celler skulle unnslippe denne negative seleksjonen og gi autoimmun reaksjon i periferien, er det rimelig å tro at en slik reaksjon ville finne sted ikke bare i tarmen, men også i de andre organene hvor vevstransglutaminase er uttrykt. Det ser man ikke ved cøliaki. En mulig mekanisme som enkelt kunne forklare fenomenet, er at glutenreaktive celler kan gi hjelp til vevstransglutaminasespesifikke B-celler (43). Dette kan skje ved at gluten blir kompleksbundet til vevstransglutaminase. Transglutaminasespesifikke B-celler tar opp dette komplekset via sitt membranimmunglobulin. Ved endocytose i B-cellen brytes komplekset ned til peptider, og i endosomene kan glutenpeptider effektivt bindes til HLA-molekylet, som glutenreaktive T-celler gjenkjenner. Transglutaminasespesifikke B-celler kan på den måten få den nødvendige T-cellehjelpen. Om denne modellen er riktig, gjenstår å bevise.

Noen rapporter antyder at autoantistoffene mot transglutaminase er involvert i danning av tarmlesjonen ved cøliaki, men dette er ikke sikkert avklart. Det er også mulig at transglutaminaseautoantistoffene kan være ansvarlig for ekstraintestinale manifestasjoner som man kan se hos personer med cøliaki (tannemaljedefekter, hepatitt, epilepsilignende symptomer og hudsymptomer ved dermatitis herpetiformis).

**Muligheter for ny terapi**

Glutenfri kost er på mange måter en god behandling. Den er sikker og velprøvd, men det kan være vanskelig for mange pasienter å holde en streng glutenfri diett. Mange uttrykker ønske om å ha en alternativ behandling, om ikke annet slik at de kan spise glutenholdig mat når de er på reise eller i selskap.

Den nye kunnskapen om mekanismene ved cøliaki kan gi grunnlag for ny terapi – i første omgang for intermitterende behandling. Siden cøliaki ser ut til å være en T-cellemediert sykdom, burde man kunne behandle sykdommen ved å hindre aktivering av glutenreaktive T-celler. Én måte å gjøre dette på, kan være å produsere hvete som ikke inneholder proteiner med peptidsekvenser som gjenkjennes av T-cellene. En annen måte kan være å tilføre et enzym som sikrer fullstendig nedbrytning av glutenproteiner i gastrointestinaltractus slik at glutenpeptidene ikke kommer i kontakt med immunsystemet.

Glutenproteiner er på grunn av sitt høye prolininnhold motstandsdyktige mot fordøyelse. Det finnes bakterieenzymer som spesifikt spalter polypeptidkjeder ved proli-

ner (prolylendopetidaser). Tilførsel av små mengder av slike prolylendopeptidaser kan sørge for at fordøyelsesenzymene fra mage-sekk, bukspyttkjertel og børstesom effektivt vil bryte ned glutenpeptidene. Forsøk har vist at nedbrytning av viktige T-celleepitoper med et slikt bakterieenzym fungerer i prøverørsforsøk (36), men mye arbeid gjenstår før man vet om dette vil være en effektiv og ufarlig behandling av cøliakipasienter.

Vevstransglutaminase er et annet mulig angrepsmål for terapi. Om dette skal lykkes, bør man finne frem til et medikament som hemmer deamidierungsreaksjonen (og ikke transamidierungsreaksjonen) og helst bare virker i slimhinnen i tarmen.

En annen mulighet er selektivt å eliminere eller inaktivere de glutenreaktive T-celle. Dette kan gjøres ved å lage kunstige, vann-løselige komplekser av HLA-molekyler med antigene peptider. Disse kompleksene gir ufullstendig aktivering av T-celler, med T-celleinaktivering som følge (44). En ulempe med denne tilnærmingen er at vi nå vet at det er mange forskjellige glutenpeptider som blir gjenkjent av T-celler, og at det dermed må skreddersys mange slike kunstige HLA-peptidmolekyler for å ha mulighet for å komme til målet.

Til slutt vil vi nevne muligheten med blokkere HLA-presentasjon av glutenpeptider ved å lage peptidliknende forbindelser som spesifikt bindes til HLA-DQ2 eller -DQ8-molekyler. Dette konseptet ble foreslått som behandling for andre HLA-assosierte sykdommer (leddgikt, multippel sklerose) for ett titalls år siden (45), men til tross for iherdig forskning er det ikke kommet noe gjennombrudd på dette feltet. Problemet har vært at det har vært vanskelig å oppnå høy nok konsentrasjon av blokkere i perifere organer. Sånn sett er cøliaki mer velegnet, da det burde være enklere å oppnå høy konsentrasjon i slimhinnen i tarmen enn for eksempelet i ledd og sentralnervesystem.

### Interessekonflikt

Forfatterne mottar støtte til cøliakiforskning fra bl.a. stiftelsen Helse og Rehabilitering og Norges forskningsråd. Ludvig M. Sollid er co-chairman i forskningsrådet i stiftelsen Celiac Sprue Research Foundation.

### Litteratur

- Shewry PR, Tatham AS, Kasarda DD. Cereal proteins and coeliac disease. I: Marsh MN, red. Coeliac disease. Oxford: Blackwell, 1992: 305–48.
- Lundin KEA, Farstad IN, Sollid LM. Cøliaki – nye kliniske erkjennelser og diagnostiske hjelpemidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3226–9.
- Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. I: Marsh MN, red. Coeliac disease. Oxford: Blackwell, 1992: 136–91.
- Leigh RJ, Marsh MN, Crowe P, Kelly C, Garner V, Gordon D. Studies of intestinal lymphoid tissue. IX. Dose-dependent, gluten-induced lymphoid infiltration of coeliac jejunal epithelium. Scand J Gastroenterol 1985; 20: 715–9.
- Spencer J, Isaacson PG, Diss TC, MacDonald TT. Expression of disulfide-linked and non-disulfide-linked forms of the T cell receptor  $\gamma\delta$  heterodimer in human intestinal intraepithelial lymphocytes. Eur J Immunol 1989; 19: 1335–8.
- Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TcR $\gamma\delta$ + CD8- and V $\delta$ 1/J $\delta$ 1+ phenotypes are increased in coeliac disease. Scand J Immunol 1989; 30: 665–72.
- Jabri B, De Serre NPM, Cellier C, Evans K, Gache C, Carvalho C et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in coeliac disease. Gastroenterology 2000; 118: 867–79.
- Spencer J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA.  $\gamma\delta$  T cells and the diagnosis of coeliac disease. Clin Exp Immunol 1991; 85: 109–13.
- Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T. Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial  $\gamma\delta$  T cells. Science 1998; 279: 1737–40.
- Griffiths CE, Barrison IG, Leonard JN, Caun K, Valdimarsson H, Fry L. Preferential activation of CD4 T lymphocytes in the lamina propria of glutensensitive enteropathy. Clin Exp Immunol 1988; 72: 280–3.
- Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HLA-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J Clin Invest 1972; 51: 1602–5.
- Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. Lancet 1972; 2: 162–4.
- Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. Am J Hum Genet 1987; 40: 1–14.
- Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 36–9.
- Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against coeliac disease in childhood – epidemiological evidence. Adv Exp Med Biol 2002; 503: 115–23.
- Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of coeliac disease to a particular HLA-DQ  $\alpha\beta$  heterodimer. J Exp Med 1989; 169: 345–50.
- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol 2002; 2: 647–55.
- Sollid LM. Molecular basis of coeliac disease. Annu Rev Immunol 2000; 18: 53–81.
- Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of coeliac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. Hum Immunol 1992; 35: 188–92.
- Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A et al. HLA-DQ2-negative coeliac disease in Finland and Spain. Hum Immunol 1998; 59: 169–75.
- Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Stevens FM, McCarthy CF et al. An autosomal screen for genes that predispose to coeliac disease in the western counties of Ireland. Nat Genet 1996; 14: 329–33.
- Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S et al. Genome search in coeliac disease. Am J Hum Genet 1998; 62: 669–75.
- Holopainen P, Mustalahti K, Uimari P, Collin P, Maki M, Partanen J. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. Gut 2001; 48: 696–701.
- Naluai TA, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, Louka AS, Ascher H, Ek J et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for coeliac disease on chromosomes 5 and 11. Eur J Hum Genet 2001; 9: 938–44.
- Liu J, Juo SH, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A et al. Genomewide linkage analysis of coeliac disease in Finnish families. Am J Hum Genet 2002; 70: 51–9.
- Halstensen TS, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. Scand J Immunol 1993; 38: 581–90.
- Lundin KEA, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O et al. Gliadin-specific, HLA-DQ( $\alpha$ 1\*0501, $\beta$ 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of coeliac disease patients. J Exp Med 1993; 178: 187–96.
- Lundin KEA, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 coeliac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. Hum Immunol 1994; 41: 285–91.
- Sjöström H, Lundin KEA, Molberg Ø, Körner R, McAdam SN, Anthonson D et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. Scand J Immunol 1998; 48: 111–5.
- Molberg Ø, McAdam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells. Nat Med 1998; 4: 713–7.
- Molberg Ø, Kett K, Scott H, Thorsby E, Sollid LM, Lundin KEA. Gliadin specific, HLA DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. Scand J Immunol 1997; 46: 103–9.
- van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg Ø et al. Small intestinal T cells of coeliac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 10050–4.
- Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg Ø, Quarsten H, Vader W, Kooy YM et al. The intestinal T cell response to  $\alpha$ -gliadin in adult coeliac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. J Exp Med 2000; 191: 603–12.
- Vader W, Kooy Y, van Veelen P, de Ru A, Harris D, Benckhuijsen W et al. The gluten response in children with coeliac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. Gastroenterology 2002; 122: 1729–37.
- Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg Ø, Fleckenstein B, Lundin KEA, Jorgensen TJ et al. Coeliac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. Gastroenterology 2002; 123: 803–9.
- Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM et al. Structural basis for gluten intolerance in coeliac sprue. Science 2002; 297: 2275–9.
- MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. Immunol Today 1999; 20: 505–10.
- Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quarantino S et al. IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR-gamma delta+ intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated coeliac patients. Am J Gastroenterol 2001; 96: 150–6.
- Nilsen EM, Lundin KEA, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ2 restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. Gut 1995; 37: 766–76.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. Nat Med 1997; 3: 797–801.
- Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. Gastroenterology 1998; 115: 1317–21.
- Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting coeliac disease. Gastroenterology 1998; 115: 1322–8.
- Sollid LM, Molberg Ø, McAdam S, Lundin KEA. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilty by association? Gut 1997; 41: 851–2.
- Appel H, Seth NP, Gauthier L, Wucherpfennig KW. Energy induction by dimeric TCR ligands. J Immunol 2001; 166: 5279–85.
- Sette A, Wentworth P, Grey HM. Major histocompatibility complex binding peptides: a target for therapeutic development. Curr Opin Biotechnol 1991; 2: 877–81.