

Innvollsorm mot inflammatorisk tarmsykdom

Oralt inntak av egg fra piskeorm fra gris ser ut til å ha gunstig effekt hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Denne piskeormen er ikke patogen for mennesket, men stimulerer tarmslimhinnens forsvarssystemer. Spesielt kan stimulering av Th2-celler være viktig. Hva som forårsaker inflammatorisk tarmsykdom og virkningsmekanismen for piskeorm er imidlertid ikke kjent. Oppdagelsen har derfor ført til ny og spennende forskningsaktivitet. Mennesket har vært vert for parasitter gjennom tusenvis av år, og mangel på innvollsorm kan kanskje forklare den markert økte hyppigheten av inflammatorisk tarmsykdom man har sett i land med vestlig leveste de siste tiårene.

Arnold Berstad

arnold.berstad@helse-bergen.no

Gunnar Nysæter

Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
5019 Bergen

Audun Berstad

Radiologisk avdeling
Akershus Universitetssykehus

Ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er det mukosale immunsystemet dysregulert vis-à-vis normal tarmflora. Hva det er som initierer og vedlikeholder immunresponsen, med vevsskade som følge, er uklart, men både genetiske og miljømessige forhold er viktige i patogenesen. Arvegangen er polygenetisk. De nylig påviste mutasjoner i Card15/NOD2-genet finnes hos en tredel av personer med Crohns sykdom, men hos

kun 10–15 % av normalbefolkningen (1). Det er altså en genetisk predisposisjon for sykdommen. Inflammatorisk tarmsykdom er vanligst i industrialiserte land med temperert klima og sjelden i tropiske land preget av dårlige hygieniske forhold og overbefolkning (2, 3). Den lave forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom i tropiske land kan ikke forklares ut fra genetiske faktorer alene. Barn av immigranter som kommer fra land med lav hyppighet, har samme hyppighet av slik sykdom som befolkningen for øvrig i det nye landet (4). Insidensen av inflammatorisk tarmsykdom har økt betydelig i vestlige land de siste tiårene. Dette har skjedd så raskt at endringer i arvematerialet ikke kan forklare utviklingen. Disse forhold understreker miljøfaktorens betydning for utviklingen av inflammatorisk tarmsykdom.

Den økte forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom har klare fellestrekk med utviklingen av allergi og astma, og felles miljøfaktorer kan være årsak. Ifølge «hygienehypotesen», belyst i tidligere artikler i Tidsskriftet (5–7), er det et inverst forhold mellom graden av tidlig eksponering for mikrober og risikoen for allergisk sykdom. I en ny rapport anbefales det at navnet endres fra «hygienehypotesen» til «mikrobebelastningshypotesen» (8). Dette fordi faktorer vi forbinder med renslighet, slik som personlig hygiene, fortsatt er viktig, men trolig ikke avgjørende for mengden mikrober vi eksponeres for. Viktigere kan det være at mikrobebelastningen i den vestlige verden er endret i løpet av få tiår.

Parasittinfeksjoner

Parasittinfeksjoner, særlig slike som skyldes innvollsorm, er vanlig i områder med varmt klima, overbefolkning og dårlige hygieniske forhold. Både Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er sjelden i utviklingsland i Asia og Afrika der innvollsorm er endemisk (2–4). I USA har prevalensen av innvollsorm falt de siste 60 år, unntatt blant immigranter som er kommet fra utviklingsland (9). Samtidig har det vært en betydelig økning i forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom. I de samme populasjonene der Crohns sykdom er blitt vanlig, er ormeinfeksjoner sjeldne. Vi kan derfor si at ormeinfeksjon og Crohns sykdom har motsatt geografisk fordeling, og det kan se ut som om ormeinfeksjoner forhindrer Crohns sykdom (2–4).

T-celler spiller en viktig rolle ved normale og patologiske immunologiske reaksjoner i tarmen, som ved ormeinfeksjon og inflammatorisk tarmsykdom. T-hjelpeceller (Th-celler) kan deles i minst to grupper, Th1 og Th2, ut fra hvilke cytokiner de produserer. Th1-celler produserer hovedsakelig interferon- γ og interleukin-2, mens Th2-celler produserer interleukin-4, -5 og -13. Th1-responser, med sitt interferon- γ , hemmer utvikling av Th2-celler. Motsatt hemmer cytokiner produsert av Th2-celler utvikling av Th1-celler (10). Fenomenet benevnes kryssregulering. Oppdagelsen av en tredje celletype, regulatoriske T-celler (Treg-celler), som balanserer immunresponsen ved å produsere interleukin-10 og transformasjonsvekstfaktor β (transforming growth factor- β), har komplisert forståelsen av reguleringen og ført til modifikasjoner av hygienehypotesen (11). Normalt velges immunresponsen slik at det skadelige agens effektivt elimineres, og unødvendige immunresponser hemmes for å redusere vevsskade.

Den kroniske infeksjonen ved Crohns sykdom blir opprettholdt av en Th1-drevet immunrespons. T-celler isolert fra colon hos pasienter med Crohns sykdom produserer store mengder interferon- γ og tumornekrosefaktor- α , men lite interleukin-4 og interleukin-10 (12). Flere muse- og rottemodeller for eksperimentell kolitt er også assosiert med Th1-cellemediert immunrespons. Inflammasjonen hindres eller svekkes betydelig dersom musene forbehandles med interleukin-10, interleukin-4 eller nøytraliserende antistoff mot interleukin-12 før kolitten induseres (13). Th2-celler er viktige i vertens immunforsvar mot innvollsorm. Mange rundormer overlever i årevis i tarmkanalen og tjener som mulig kilde for en immunrespons av Th2-type. Hos mus som ble infisert med Hymenolepis polygurus, ble det endring i cytokinproduksjonen fra T-celler isolert fra lamina propria i ileum – istedenfor å produsere interferon- γ ble det produsert store mengder interleukin-4 og interleukin-10 (14). Innvollsormen H polygurus lever normalt i duodenum hos infiserte dyr.

Eksperimentell kolitt

Flere forskere har brukt eksperimentelle kolittmodeller for å teste hypotesen om at ormeinfeksjon kan påvirke forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom ved å stimulere

Th2-immunresponsen. Khan og medarbeidere viste at tarminfeksjon med *Trichinella spiralis* effektivt reduserte alvorlighetsgraden av dinitrobenzensulfonsyreindusert kolitt hos mus (4). Trinitrobenzensulfatindusert kolitt er en liknende Th1-dominert modell. Lamina propria-T-celler fra trinitrobenzensulfatbehandlete mus produserte 50 ganger mer interferon- γ enn T-celler fra kontrollmus, og denne typen kolitt kunne gå tilbake hvis det ble gitt antistoff rettet mot tumornekrosefaktor- α eller rekombinant interleukin-10 eller egg fra rundormen *Schistosoma mansoni* (15). Trinitrobenzensulfatindusert kolitt hos rotter leges spontant etter fire uker. Ved samtidig infeksjon med *S mansoni* ble inflammasjonen svekket og varigheten halvert. Motiliteten i tarmen ble også bedret (16).

Dekstranindusert kolitt er en annen dyremodell for inflammatorisk tarmsykdom. Denne er også Th1-cellemediert, men regnes likevel som modell for ulcerøs kolitt (ulcerøs kolitt er mindre Th1-drevet enn Crohns sykdom). Denne typen kolitt ble betydelig svekket etter infeksjon med *H diminuta* (12). De histopatologiske funn var uendret, men redusert elektrolytt- og væskesekresjon tydet på påvirkning av det enteriske nervesystem. Den terapeutiske effekten av ormebehandling kan trolig ikke forklares ved endret balanse mellom Th1- og Th2-cellemedierte immunresponser alene. Intestinal ormeinfeksjon øker antall begerceller og mastceller i slimhinnen. Begeceller stimuleres til slimproduksjon, mens degranulering av mastcellene øker blodgjennomstrømming og permeabilitet i slimhinnen. Transudasjon av serumproteiner, slik som antistoffer og komplement, og økt utvandring av fagocytter (som makrofager og granulocytter) til tarmlumen kan gi bedre slimhinneforsvar mot andre mikroorganismer.

Knockoutmus som ikke produserer interleukin-10, er en tredje kolittmodell. Disse musene utvikler kolitt spontant, men ikke dersom de er infisert med innvollsorm (2).

Kliniske studier

En pilotstudie av effekten av piskeormen *Trichuris suis* fra gris hos sju pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ble publisert i 2003 (3). Resultatene tydet på positiv effekt av en enkeltdose på 2 500 levende *T suis*-egg per os. Det var maksimal effekt etter fire uker, men den var forbigående og kanskje borte allerede etter 12 uker. Gjennatte doser av ormeegg syntes å være nødvendig for å vedlikeholde den antiinflammatoriske effekten av behandlingen.

På Digestive Disease Week 2004 i New Orleans ble to nye kliniske studier presentert. Den ene var en placebokontrollert overkrysningsstudie med 54 pasienter med

ulcerøs kolitt (17). Den andre var en åpen studie med 29 pasienter med Crohns sykdom (18). Pasientene fikk en viss mengde egg fra *T suis* hver annen uke (ulcerøs kolitt-studien) eller hver tredje uke (Crohn-studien). I den første studien hadde etter 12 ukers behandling signifikant flere i gruppen som fikk piskeorm enn i placebogruppen respondert (48 % mot 15 %, $p = 0,002$). I Crohn-studien hadde 78 % av pasientene respondert etter 24 uker. Det var ingen bivirkninger eller komplikasjoner.

Trichuriasis

En firededel av verdens befolkning er infisert med piskeormen *Trichuris trichiura*. I tropiske strøk kan mer enn 90 % være infisert (2, 3). Ormen er formet som en pisk, den bakre delen ser ut som et håndtak og den fremre delen er lang og tynn, derav navnet. Den voksne ormen er 4 cm lang. Den graver seg ned i slimhinnen i proksimale colon med den tynne enden, mens den tykke delen stikker opp. Infeksjonen kan vare i 1–3 år og forårsake diaré med blod og slim, ofte om natten. Hunnen produserer store mengder egg, som modnes utenfor kroppen i jord og søle.

Grisens piskeorm, *T suis*, likner menneskets, men er ikke en human parasitt. Hos grisen gir normal kolonisering ingen eller minimal skade, mens kraftig kolonisering kan indusere betennelse med blødning og magesmerter. Grisen kan bære *T suis* i måneder og år uten at mengden parasitter hos det enkelte dyr øker. Egg fra *T suis* må inkuberes i jord i minimum 4–6 uker før de danner larver. Livssyklusen begynner med at befruktede egg svelges. Larvene klekkes proksimalt i tyntarmen og beveger seg til distale ileum og proksimale colon. Etter noen uker begynner de å legge egg.

I de refererte studiene ble ormene høstet fra gris og dyrket i laboratorium. Ormeeggene ble gitt pasientene peroralt. Etter klekking i tarmen forsvant ormen spontant hos alle pasientene etter noen uker, uten spesifikk behandling. Egg utskilt i avføringen var ikke i stand til å kolonisere en annen vert, denne form for behandling medførte derfor ingen risiko for smitte. Om en slik biologisk behandling vil være generelt akseptabel, kan diskuteres. Foreløpig er det usikkert om dreining mot Th2-medierte celleresponser kan disponere individer for infeksjoner der Th1-responser er viktig. Mange pasienter er i alle fall interessert i behandlingen etter å ha lest om den på Internett (<http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99994852>).

Den innvollsormen vi kjenner best, barne-mark eller *Enterobius vermicularis*, er minst like hyppig hos oss som i tropene. Mennesket er den eneste naturlige vert for denne parasitten. Den har ikke vært relatert til inflammatorisk tarmsykdom.

Konklusjon

De første kliniske studiene med piskeorm fra gris har gitt lovende resultater hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Kortvarig kolonisering med tarmparasitten har gitt klar bedring, og dette åpner for nye terapeutiske muligheter. En normal tarmlora omfatter ikke bare bakterier, men også innvollsorm. Mennesket har vært vert for parasitter gjennom tusenvis av år, og mangel på innvollsorm kan kanskje forklare den markerte økningen av inflammatorisk tarmsykdom man har sett spesielt i land med vestlig levestandard de siste tiårene. Vi må begynne å tenke annerledes: Til og med innvollsormer kan være våre venner.

Litteratur

- Hugot JP, Zouali H, Lesage S. Lessons to be learned from the NOD2 gene in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 593–7.
- Elliott DE, Urban JF jr., Argo CK et al. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 2000; 14: 1848–55.
- Summers RW, Elliott DE, Qadir K et al. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2034–41.
- Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. *Infect Immun* 2002; 70: 5931–7.
- Løvik M. Beskytter infeksjoner mot utvikling av allergi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 688–90.
- Holen E, Elsayed S. Hvorfor øker hyppigheten av allergi i industrialiserte land mer enn i utviklingsland? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3176–7.
- Berstad AE, Brandtzæg P. Bidrar vår reduserte mikrobielle belastning til økt forekomst av allergi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 915–9.
- Stanwell-Smith R, Bloomfield S. The hygiene hypothesis and implications for home hygiene. *Nexthealth, Milano, 2004*. <http://www.ifh-home-hygiene.org/2003/2hypothesis/hh.htm> (9.10.2004).
- Salas SD, Heifetz R, Barrett-Connor E. Intestinal parasites in Central American immigrants in the United States. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1514–6.
- Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787–93.
- Bashir ME, Andersen P, Fuss IJ et al. An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen. *J Immunol* 2002; 169: 3284–92.
- Hunter MM, McKay DM. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 167–77.
- Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med* 1995; 182: 1281–90.
- Elliott DE, Setiawan T, Metwali A et al. Intestinal helminths induced lamina propria T cell IL10, which inhibits mucosal INFGamma production. *Gastroenterology* 2004; 126 (4 suppl 2): A280.
- Elliott DE, Li J, Blum A et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol* 2003; 284: G385–91.
- Moreels TG, Nieuwendijk RJ, De Man JG et al. Concurrent infection with *Schistosoma mansoni* attenuates inflammation induced changes in colonic morphology, cytokine levels, and smooth muscle contractility of trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Gut* 2004; 53: 99–107.
- Summers RW, Elliott DE, Thompson R et al. Double-blind, placebo-controlled trial of helminth ova therapy in active ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology* 2004; 126 (4 suppl 2): A83.
- Summers RW, Elliott DE, Thompson R et al. Trial of helminth ova in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126 (4 suppl 2): A75.