

Inflammasjonsmekanismer ved aterosklerose

Kolesterolkrystaller i aterosklerotiske plakk kan, sammen med nøytrofile granulocytter, aktivere makrofager til å skille ut pro-inflammatoriske cytokiner.

Faktorer som forsterker den kroniske inflammasjonen i aterosklerotiske plakk kan øke risikoen for trombose. I en musemodell er det nå påvist hittil ukjente mekanismer for inflammasjonsprosessen (1). Kolesterolkrystaller i plakkene stimulerer nøytrofile granulocytter til å skille ut kromatin med adherente antimikrobielle proteiner, kalt nøytrofile ekstracellulære feller (neutrophil extracellular traps, NET), der DNA er med på å aktivere makrofager. Makrofagprodusert interleukin-1 (IL-1) stimulerer T17-hjelpeceller i plaketten til å lage nye cytokiner og kjemokiner som tiltrekker enda flere nøytrofile granulocytter, noe som forverrer inflammasjonen ytterligere. Flere av disse mekanismene finnes også i humane celler, og hemming av IL-1 β testes nå ut som pasientbehandling.

– Denne studien viser hvordan kolesterolkrystaller kan bidra til inflammasjonen i aterosklerotiske plakk, sier professor Guttorm Haraldsen, som er leder for K.G. Jebsen-senteret for betennelsesforskning ved Universitetet i Oslo.

– Aktivering av IL-1 krever to trinn – først et signal som fører til produksjon av «umodent» IL-1, så et som fører til kløyving av IL-1 slik at cytokinet aktiveres. En studie av blant andre Terje Espevig i 2010 viste at kolesterolkrystaller gir inflammatorisk aktivering i makrofager og dermed kløyving og aktivering av IL-1. Den nye studien peker nå på at kolesterolkrySTALLENE får nøytrofile granulocytter til å frigjøre DNA, noe som gir et kraftig signal om produksjon av forstadiet til IL-1 i makrofager. Mekanismen for IL-1-produksjon i aterosklerose har til nå vært ukjent, sier han.

– Disse funnene styrker rasjoalet for å stimulere revers kolesteroltransport farmakologisk, sier Haraldsen.

Haakon B. Benestad
Universitetet i Oslo

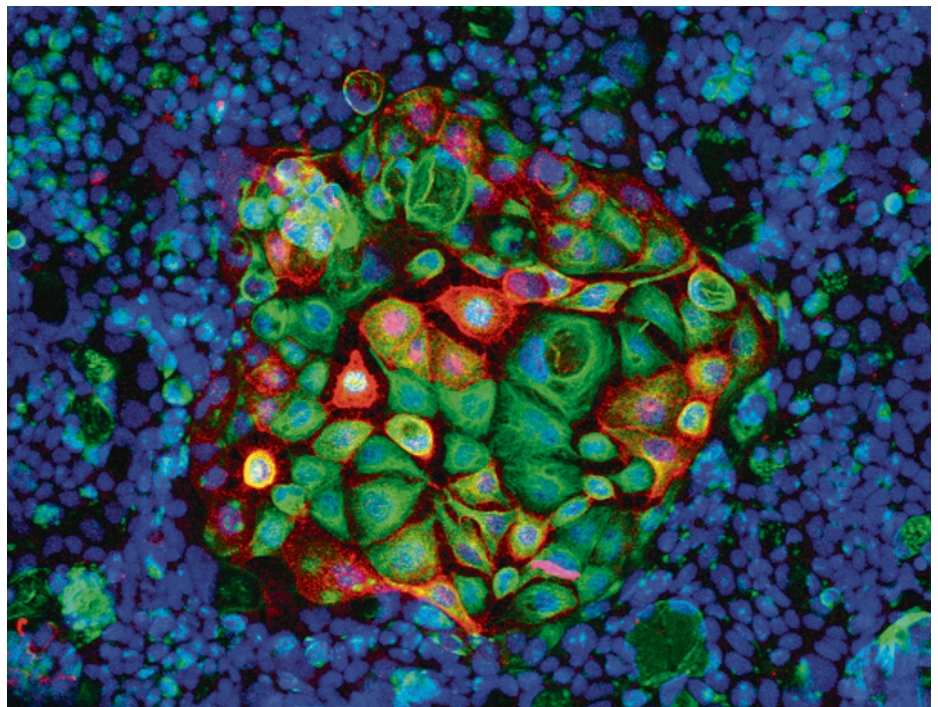
Litteratur

1. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science* 2015; 349: 316–20.

VERDENS HELSE

Stor variasjon i dødelighet ved tykktarmskreft

Kolorektalkreft er en vanlig dødsårsak i alle europeiske land, men dødeligheten varierer betydelig. Dødeligheten er synkende i EU-land, men stigende i Øst-Europa.



Kolorektalkreftceller. Illustrasjonsfoto: Science Photo Library

I en retrospektiv analyse av data fra dødsårsaksregistre i 34 europeiske land har man studert endringer i dødeligheten ved kolorektalkreft i perioden 1970–2011 (1).

I land i Nord- og Vest-Europa falt dødeligheten betydelig for både menn og kvinner, mens den i enkelte land i Sør- og Øst-Europa økte. Dødeligheten ved kolorektalkreft varierte mye – fra 11 til 53 dødsfall per 100 000 menn i henholdsvis Hellas og Tsjekia i perioden 1989–91. I løpet av hele studieperioden hadde Østerrike en reduksjon i dødelighet på 44 %, mens Romania hadde en økning på 102 %. Samlet økte dødeligheten ved kolorektalkreft med 6 % for menn og sank med 15 % for kvinner.

I landene hvor dødeligheten falt, falt den mest for kvinner i alle aldersgrupper og for

menn under 65 år. I land som er medlem i EU, falt dødeligheten med 13 % for menn og med 27 % for kvinner fra 1970 til 2011. Til sammenlikning hadde USA en nedgang på henholdsvis 40 % og 39 % i samme periode.

Forfatterne peker på at screeningprogrammer, bedre og mer tilgjengelig behandling og tidligere diagnostikk i land med reduksjon i dødelighet kan være av betydning.

Matilde Risopatron Berg
Sykehuset Innlandet, Hamar

Litteratur

1. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ* 2015; 351: h4970.