

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai tanszék
Debrecen

Gastrointestinális immunológia

Az elmúlt években számos, jelentős, új felismerés született a tápcsatornai mucosalis immunitás területén, amelyek részben egyes betegségek pathomechanizmusának megértésében segítettek, ill. therapiás konzekvenciákat is hordoznak. A teljesség igénye nélkül, a továbbiakban néhány fontosabb felismerést sorolunk föl.

Az 1980-as években megfogalmazott "hygiene hypothesis" azzal magyarázta az immunmediált tápcsatornai betegségek számának növekedését, hogy a fejlett országokban a közegészségügy fejlődése, a vakcinák, antibiotikumok kiterjedt használata, a higiénés feltételek javulása miatt egyrészt lecsökkent az életet veszélyeztető, súlyosabb fertőző betegségek (tuberculosis, malaria, hepatitis, sepsis etc.) előfordulása, ugyanakkor a kisgyermekkori fertőzések elkerülése révén a szükségesnél, ill. kívánatosnál talán kevesebb fertőző stimulus éri az immunrendszert, ami a védekező jellegű mucosalis immunitás és az orális tolerancia kifejlődésében hátrányos lehet. Az utóbbi években azonban ez a hypothesis árnyaltabbá vált, úgy tűnik, hogy a probiotikus törzsek, bifidobacteriumok, lactobacillusok, saprophita microbaktériumok, bélférgek szerepe az egészséges fejlődésben fontosabb, mint a patogén törzseké. Az ártatlan microflóra kapcsolatba lépve a dendritikus sejtekkel, elindítja egy olyan cytokin microkörnyezet kialakulását, amelyben egyensúly alakul ki a Th1, Th2 és a Treg típusú sejtválaszok között. Az utóbbi sejtek által termelt IL-10 és TGF- β szükségesek az orális tolerancia kialakulásához, ami egyúttal csökkenti az autoimmun és az allergiás folyamatok incidenciáját, másrészt folyamatos, limitált (önkorlátozó) reakciót eredményez a microbiális stimulusokkal szemben, így redukálva az IBD előfordulását is (1).

A dendritikus sejtekről is egyre több információnk van, ma úgy tűnik, a T helper sejtekhez hasonlóan több alcsoportjuk van, melyek eltérő válaszokat indukálhatnak, miután a bél lumenébe türemkedve, toll like receptoraik révén, mintákat vesznek az ott folyamatosan tartózkodó "commensalis" baktériumokból. A dendritikus sejt – baktérium interakció indítja be a reguláló T sejtek termelődését naív T helper sejtekből, amelyek azután az orális tolerancia irányában tolják el a folyamatot (2). Itt azonban egy további fontos tényező is jelentőséget kap, nevezetesen az un. single nucleotide polymorphism (SNP) jelensége. Ekkor egyetlen nucleotide helyváltoztatásáról van szó a génben, ami azonban a képződő molekula inaktivitását okozza. Ennek az előfordulása, akár cytokineknél, akár azok receptoraiban, szintén az IBD, főként a Crohn betegség fokozódó előfordulásához vezethet, mivel a bekövetkező változások immunzavarokat okozhatnak. (Lásd a NOD-2 receptor polymorphismusát, ami ismert módon magasabb Crohn-betegség incidenciával jár (3).

Egy további, gyorsan fejlődő terület az obesitás és a gyulladás kapcsolatának vizsgálata. Egérkísérletek alapján úgy tűnik, hogy az IL-18 hiánya obesitáshoz és insulin rezisztenciához vezethet, olyan módon, hogy ilyenkor a májban, a gluconeogenesisben szerepet játszó gének expressziója fokozódik. Újabb megfigyelések szerint a jólakottsági hormonok (leptin, adiponectin és a resistin) megváltoznak IBD-s betegekben, ami arra utal, hogy a gyulladásos cytokinek ebben a betegcsoportban befolyásolni képesek az adipocyták működését (4).

Az utóbbi években derült fény arra, hogy a leginkább a vékonybél Lieberkühn cryptáiban fellelhető secretoros epithel Paneth-sejteknek fontos szerepe van a tápcsatornai fertőzésekkel szemben és így gyulladásos bélbetegségben is. Legfontosabb termékeik az un. alfa-defensinek, amelyek un. endogén antibiotikumok, egész sor fertőző ágenssel – (Gram pozitív és negatív baktériumok, vírusok, gombák, protozoonok) szemben (5). Humán viszonyok között 6 alfa-defensint különítenek el, melyek kiszabadulását főleg a toll like receptor 4 (TLR4), illetve a TLR9 stimulálja, az utóbbi főként a Salmonella typhimurium elleni védekezésben fontos. Az őssejtekből a Paneth-sejtek differenciálódását az un. Wnt

szignalizáció szabályozza. Akár ennek zavara, akár a Paneth-sejtek működési hiányosságai szerepet játszhatnak a ileumban kialakuló Crohn betegség hátterében (6,7). Felmerülhet az is, hogy a *Trichuris suis* lárvák sikeres alkalmazása részben azon is alapul, hogy ezek stimulálni képesek a defensinek termelését (8).

A CD4+ T helper sejtek szerepe a különböző tápcsatornai gyulladásokban kiemelt jelentőséggel bír, az itt folyó kutatások állandóan eredményeznek újabb megállapításokat, azonban ezeknek az elhelyezése a meglehetősen bonyolult és összetett rendszerben szükségessé teszi az előzmények rövid áttekintését. 1986 óta ismert, hogy a CD4+ T helper sejtek nem egységes csoportnak tekinthetők, hanem alcsoportokra oszthatók. A két fő csoport a Th1 és a Th2 sejtek csoportja, de ehhez időközben a reguláló Treg csoport is felismerésre került, majd legújabban megkülönböztetnek egy ún. Th17 sejtcsoportot is, amelybe tartozó helper T sejtek IL-17 termelésük révén játszhatnak differenciáló szerepet, a reguláló típusú T reg sejtekkel együttműködve (9). A bonyolult szisztéma első lépéseként az ún. precursor Th sejtek idegen antigének stimulációjának hatására IL-2 produkciót indítanak, majd Th0 sejtekké érve már IFN-gamma és IL-4 termelésre is képessé válnak. Ebben a fázisban a környezeti hatások eredményeként válik szét a T helper sejtek differenciálódása, mert például intracelluláris bakteriális stimulások, illetve a dendritikus sejtekből, macrophagokból származó IL-12 hatására egyes sejtes Th1 irányba lépnek tovább és intenzív IFN-gamma, IL-2 és TNF-alfa termelést indítanak. Az IL-12 termelés mindemellett természetes ölősejtek (NK sejtek) indukciójában is fontos szerepet játszik. A Th1 vonal felelős a T-sejt mediálta immunitás működéséért, ami ún. késleltetett típusú hypersensitivitást képvisel, egyúttal indukálja a B sejtek IgG típusú antitest termelését is.

A másik vonalon exogén antigének és más környezeti tényezők IL-4 termelést indíthatnak a macrophagokban, ami Th2 típusú sejtek kialakulását indukálja. Ezek a T helper sejtek azután IL-4 mellett IL-5, -6, -9, -10, és újabb felismerések szerint IL-13 termelésbe kezdenek. Az IL-4 hatására a B sejtek felszíni IgM termelése IgG1 és IgE antitest képzésre vált, ill. ez a mechanizmus támogatja a mucosalis IgA antitest képződést is.

Klinikailag, bár a két típusú sejtvonal egyaránt részt vesz az immunbetegségek kialakulásában, súlyponti különbségeket tehetünk: a Th1 típusú reakció sejt közvetítette immunitást eredményez, ún. késleltetett típusú hypersensitivitási reakcióval és ez szöveti károsodást válthat ki, a Th2 típusú reakció viszont IgE antitestek termelődését, eosinophilok aktivációját idézi elő, így végső soron allergiás reakciók kialakulásáért felelhet. A kétféle reakció érzékeny egyensúlyának felborulása vezethet például IBD kialakulásához, de más tápcsatornai betegségekben is jelentősége van. Pl. Th1 sejtek infiltrációja a felelős a *H. pylori* fertőzés nyomán a gyomorban kialakuló krónikus gastritisért, míg Th2 sejtek inváziója igazolható allergiás eosinophil enteropathiában. Mint jól ismert, Crohn betegségben a Th1 típusú sejtek fokozott aktivációja mutatható ki, míg colitis ulcerosában Th2 dominancia észlelhető. Az újonnan felfedezett Th17 típusú, reguláló sejtek szerepéről még keveset tudunk, de úgy tűnik, hogy az IL-17 termelést az IL-23 és a TGF- β fokozza, míg az IL-6 gátolja (10). Újabb felismerések szerint az Th2 típusú cytokinek szerepet játszhatnak a szöveti gyulladás folyamatában is, ebben a vonatkozásban az IL-13 tűnik perspektivikusnak, amennyiben az epithel regenerációját segítheti elő (11).

A gyulladásos szövetekben a CD4+ T helper sejtek felhalmozódását helyben képződő chemokinek, az endothel sejteken megjelenő adhesiós molekulák és a T sejteken exprimálódó integrinek is elősegítik. Másrészt a tartós mucosalis felhalmozódásban a sejtek csökkenő apoptosisa is fontos tényező. Ebben a vonatkozásban még vannak tisztázatlan területek, de úgy tűnik, hogy az IL-6 fokozott jelenléte a gyulladt szövetben az apoptosisa ellen hat, míg neutralizációja esetén a T sejtek apoptosisa fokozódik (12). A T sejtek ún. közös gamma lánc receptorán át más citokinek (IL-2, IL-7, IL-15 és az IL-21) is fokozni képesek az anti-apoptotikus molekulák (Bcl-2, Bcl-Xl) expresszióját, ami szintén az akkumuláció irányába hat, tehát ezen a vonalon is elképzelhetők a későbbiekben therapiás opciók. Mai tudásunk szerint Crohn betegségben fontos szerepe van az IL-12 termelődésének, de az ennek hátterében meghúzódó antigén stimulusok még nem tisztázottak. Úgy tűnik, hogy a NOD2 aktiváció képes negatívan befolyásolni a toll-like receptor (TLR)-2 stimulusra beinduló IL-12 termelődést. Ez alátámasztaná hogy a Crohn betegségben a fokozott Th1 aktiváció és növekedett IL-12 termelődés annak

következménye, hogy a megváltozott NOD2 nem tudja gátolni a TLR-2 szignalizációt (13). Egy újabb felismerés a Th1 típusú aktiváció témakörében az osteopontin (60 kDa phosphoprotein), amit az epithelsejtek és macrophagok termelnek mindkét típusú IBD formában. Úgy tűnik azonban, hogy az osteopontin Crohn betegségben stimulálja kifejezettebben az IL-12 termelést (14). Igen fontos új felismerésnek tűnik viszont, hogy colitis ulcerosában magasabb IL-13 szinteket regisztráltak, ami rontani képes a barrier funkciót, csökkenti a transz-epiteliális ellenállást, növeli az apoptosist, valamint a pórus formáló tight junction protein claudin-2 expresszióját (15). Más adatok szerint az IL-13 fokozza a TGF- β produkciót és elősegíti a fibrosist is (16). Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a gyulladásos bélbetegségek létrejöttében számos nem specifikus gyulladásos mediátor is szerepet játszik, így eicosanoidok, leukotriének, szabad gyökök, homocysteine etc. A mucosa károsodás az immun és nem-immun sejtek ill. kölcsönhatások eredőjének tekinthető. Ennek bizonyítéka, hogy a macrophagok által termelt TNF-alfa és IL-1 β nemcsak az NF- κ B és a MAP-kinase utat aktiválva játszik szerepet a gyulladásos mechanizmusokban, hanem növeli az érendothelen az adhesiók molekulák megjelenését, ill. stimulálja a mucosalis fibroblastokban egész sor matrix metalloproteinase (MMP-1, 2, 3, 7, 9, 10, 12, 13) szintézisét, amelyek az extracellularis matrix lebontásában, gyulladásos mediátorok hasításában, aktiválásában etc. komoly szerepet játszanak (17).

Az elmúlt esztendőben ismét az érdeklődés előterébe kerültek az eosinophiliával kapcsolatos tápcsatornai kórképek, számos olyan közlemény jelent meg, amely az eosinophilia – eosinophil sejtek gasztroenterológiai jelentőségével foglalkozik. A mucosalis eosinophilia a tápcsatorna teljes hosszában megjelenhet, a nyelőcsőtől a rectumig, ugyanakkor ennek klinikai jelentősége nem mindig egyértelmű.

A differenciáldiagnosztikai szempontból legfontosabb kórképek az alábbi táblázatban olvashatók:

Infekciók (H. pylori, Enterobius vermicularis, Schistosomiasis, Toxocara canis etc.)

IBD

Drug hypersensitivity reakciók

Malignus kórképek

Churg-Strauss syndrome

Hypereosinophil syndrome

Ételallergiák

Coeliakia

Eosinophil gastroenterológiai megbetegedések

Systemás lupus erythematosus

Az egészséges nyelőcső nyálkahártyájában gyakorlatilag nem találhatók eosinophil granulocyta. A valódi eosinophil oesophagitis az esetek egy részében hasonló klinikai panaszokkal jelentkezik, mint a reflux betegség (dysphagia, hányás, étel elakadás etc.), a fő különbség azonban az, hogy a proton pumpa gátló kezelés nem szünteti meg az eosinophiliát, amit általában nagy nagyítású microscopos látóterenként 20-50 eosinophil sejt jelenlétével jellemeznek. A szövettani képre microabscessusok, basalis zona hyperplasia, lamina propria fibrosis, elongált papillák jelenléte jellemző. Miután az eosinophil sejtek degranulációja is bekövetkezhet és ilyenkor a hagyományos haematoxylin-eosin festés megtévesztő lehet, immunhisztokémiai módszerrel szükség lehet az extracellularis térben az ún. major basic protein (MBP) jelenlétének bizonyítására (18,19). Említést érdemel az is, hogy az eosinophilia gyakran foltos megjelenésű, tehát a 100%-os szenzitivitáshoz legalább 4-5 biopsia vétele szükséges. A tápcsatorna nyelőcső utáni szakaszain egészségesekben is található néhány eosinophil granulocita a nyálkahártyában. Volt korábban egy olyan tanulmány, amelyben azt találták, hogy melegebb éghajlaton élők vastagbél nyálkahártyájában akár 35x-ös is lehet az eosinophil sejtek száma, amit azzal magyaráztak, hogy ott eltérő a microbák és a különböző légúti és enterális allergének összetétele (20). Egy későbbi tanulmányban 69 gyermek colonban kimutatott eosinophiliáját elemezték és közöttük az irritabilis bélsyndroma, IBD és ételallergia közel azonos arányban volt kimutatható, ami szintén azt támasztotta alá, hogy önmagában az eosinophilia nem mindig bizonyít súlyosabb kórképet (21). A

reflux betegség és az eosinophil oesophagitis összevetése szempontjából az eddigi legjelentősebb tanulmány Liacouras és mtsai dolgozata (22), akik 381 gyermeket követtek 10 éven át. Következtetéseik szerint az eosinophil oesophagitis inkább férfiakban jelentkezik és fő tünete a hányás, ill. a dysphagia. A steroid kezelés ugyan hatákonynak bizonyult, de elhagyása után gyakori volt a relapsus. Ezzel szemben a diétás megszorítások 98%-ban tartós remissziót biztosítottak. Malignus jellegű progressziót nem észleltek. A krónikus eosinophil oesophagitis kórlefolyása azonban kevésbé ismert, úgy tűnik, hogy proximális, ill. distális nyelőcső stricturák hátterében több évtizede fennálló ilyen gyulladásos folyamat elképzelhető, annál is inkább, mert eosinophil eredetű mediátoroknak a fibrosis kaszkádjában játszott szerepe már korábban is felmerült. Ujabban ezt megerősítette, hogy az eosinophil sejtekből jelentősebb mennyiségű transforming growth factor- β , valamint különböző metalloproteinase-ok kerülnek a környezetbe, amelyek fibrotikus molekulák szintézisét és izomkontrakciót egyaránt képesek előidézni, illetve stimulálni (23). Korábban már feltételezték, hogy az eosinophil oesophagitis kialakulását genetikai eltérések is elősegíthetik. Ennek vizsgálata során derült fény arra, hogy valóban fokozott gén-aktiváció igazolható az eotaxin-3 vonatkozásában. Az eotaxin-3 a legfontosabb tagja az eosinophil chemokinek családjának, és az un. CCR-3 receptorhoz kapcsolódik. Újabb therapiás lehetőségként merült ennek alapján föl, hogy IL-5 antagonisták, ill. CCR-3 receptor blockolók jelenthetnék a megoldást az eosinophil oesophagitis betegek kezelésében (24). Másik érdekes munkában azt igazolták, hogy eosinophil oesophagitis betegek nyelőcső nyálkahártyájában fokozott mRNA expresszió következtében magasabb interferon-gamma, eotaxin-1, IL-4, -5 és -13 szintek mérhetők (25). Mindez bizonyítja ebben a kórképben is a Thelper2 típusú túlsúlyt.

A tápcsatorna további szakaszain észlelt eosinophilia gyakran még nehezebb diagnosztikus kihívást jelent, hiszen a mucosa biopsia legfeljebb 3 mm mélységig adhat információt, márpedig az eosinophil gyulladásos eltérések mélyebb rétegeket is érinthetnek. A klinikai képet általában hasi fájdalom, hányás, hasmenés jellemzi, ami leginkább dysmotilitásnak látszik (26). Ezt támasztották alá azok az adatok, amelyeket eosinophil gastroenteritis miatt vizsgált betegek teljes falvastagságot érintő colon biopsziás mintáiban találtak, nevezetesen, hogy mucosalis eosinophilia mellett a myentericus ganglionok környezetében az eosinophil sejtek granulumaiból származó proteinek depozitumait mutatták ki. Ezek a betegek steroid kezelésre jól reagáltak. Szintén a dysmotilitás eosinophil elméletét erősíti, hogy az eosinophil granulocyták in vitro kísérletekben az idegek stimulációjára képesek és részt vesznek az idegszövet "remodeling"-jében is (27). Az eosinophil gastroenteritis első hosszútávú utánpótlásáról Chehade és mtsai számoltak be 2006-ban, akik 5 éven túl követtek olyan gyermekeket is, akiknél allergiás eosinophiliás gastroenteritishez protein vesztő enteropathia és mérsékelt anaemia is társult (28). Érdekes módon, közülük csupán elenyésző százalékban találtak a duodenumban boholyeltéréseket, ezért azt feltételezik, hogy a proteinvesztés inkább az eosinophil gyulladás okozta diffúz epithelialis barrier dysfunkció következménye, amit az is alátámaszt, hogy a fehérjevesztő enteropathiában és ezt kísérő anaemiában szenvedő gyermekek mucosájában jelentős számban mutattak ki hízósejteket is, amelyekből kiszabaduló histamin szintén növeli a permeabilitást. Az érintett gyermekek tartós, aminosav-alapú diétával javultak. Egy másik tanulmányban egyébként egészséges, de a rectumból időnként vérző gyermeket vizsgáltak, ahol 64%-ban igazoltak allergiás colitist és a rectalis vérzés diéta – döntő többségében a tej megvonás – hatására szűnt meg (29).

Érdekes kérdés, hogy miként jutnak az eosinophil granulocyták az emésztő traktusba. Ebben fontos szerepe van az eosinophil sejtek felszínén exprimálódó adheziv integrineknek (főként az $\alpha\beta 7$ -nek), amelyek kötődni képesek az érendothel "vascular cellular adhesion molecule-1" jelzésű komplexéhez, illetve a tápcsatornai érendothel "mucosal addressin cell adhesion molecule-1" jelzésű képletéhez (30, 31). Talán a legfontosabb újabb információ, hogy a Th2 eredetű cytokinek közül IL-4 és IL-13 hatására számos, a tápcsatornában megtalálható, epithel sejtvonal szintetizál eotaxin-3-at. A transzmigrációt pedig az eosinophil granulocyták felszínén megjelenő L-selectin és a P-selectin glycoprotein ligand-1 teszi lehetővé, amelyek az epithelsejteken található tetrasaccharide sialyl Lewis X "counter-ligand"-ot használják partnerként (32). Az eosinophil sejtek olyan módon is képesek változtatni az intestinalis barrier működését, hogy a belőlük kiszabaduló major basic protein (MBP)

“downregulálja” a sejtek szoros kapcsolatában (un. tight junction) fontos szerepet játszó occludin molekula expresszióját (33). Emellett azonban számos további mediator is kiszabadul az eosinophil granulocyttákból, így eosinophil peroxidase, eosinophil eredetű neurotoxin, eosinophil kationos protein etc., amelyek gyulladást befolyásoló hatása például colitis ulcerosában is kimutatható (34).

Érdekes téma az allergia és az intestinalis dysmotilitás kapcsolata is. Egyre több olyan adat lát napvilágot, amely szerint irritabilis bélsyndromában immunológiai eltérések is kimutathatók. Így például leírták, hogy IBS páciensek között szignifikánsan többen vannak a magasabb TNF-szintet és alacsonyabb IL-10 szintet produkáló fenotípusú személyek (35). A hasi fájdalom pedig összefüggést mutat a colon falában lévő idegvégződések környezetében kimutatható hízósejtek mennyiségével. Újabb adat szerint IBS páciensekben magasabb IgG4-típusú ellenanyagokat mutattak ki gabonával, marhahússal, disznóhússal és bárányhússal szemben, anélkül, hogy magasabb specifikus IgE szinteket észleltek volna, bár ennek jelentősége még bizonytalan (36). Esetenként a krónikus székrekedés hátterében is állhat ételallergia, egy újabb közleményben minden gyógyszeres kísérletre refrakter székrekedésben szenvedő betegekben sikerült kettős vak, placebo kontrollált étel provokáció (DBPCFC) módszerével allergiát igazolni és a hypoallergén diéta mellett a bélmotilitás normalizálódott (37).

Az elmúlt években két kiváló összefoglaló tanulmány is megjelent ebben a témakörben, az egyik az eosinophil sejtek biológiájáról, és allergiában játszott szerepükről (38), a másik pedig a motilitással is foglalkozó neurogastroenterológiai kutatások helyzetéről (39).

A coeliakia az egyik legfontosabb tápcsatornai immun-mediált kórkép, amely az utóbbi években ismét a tudományos érdeklődés homlokterébe került, egyrészt azért, mert előfordulási gyakorisága mindenképpen magasabb, mint ahogyan azt korábban feltételezték, másrészt, mert nyilvánvalóvá vált szoros kapcsolata más betegségekkel, közülük is a legfontosabbnak az I. típusú diabetes látszik. Felmerül a kérdés, mi állhat teoretikusan a kapcsolódás hátterében? Az egyik elmélet szerint a nem kezelt coeliakiában képződő IgA és IgG típusú antitestek (transzglutamináz elleni antitestek) okozhatnak károsodást más szervekben azáltal, hogy a gliadin indukálta gyulladós folyamatban során addig rejtett autoantigének válhatnak aktívakká, mint például anti-insulin antitestek, anti- β sejt antitestek etc. Azt, azonban, hogy ebben genetikai predispozíció is szerepet játszhat, támasztja alá, hogy coeliakiás betegek egyenesági rokonai között is 6x gyakoribb az autoimmun megbetegedések előfordulása (40). A kizárólagos anyatejes táplálással szemben a csecsemőkori (3-4 hónapos korban bekövetkező) gluten expozíció négyszeresre növeli a pancreas szigetsejt elleni antitestek megjelenésének esélyét, ami I. típusú diabetes kialakulásához vezethet. 6 hónapos kort követő expozíciónál ilyen összefüggést már nem tudtak kimutatni. Egy újabb tanulmányban azután azt találták, hogy gluten mentes étrend hatására olyan egyénben, akinél szigetsejt elleni antitest pozitivitást észleltek, de diabeteze még nem volt, ugyanakkor HLA-DQ2/DQ8 -at hordozott, viszont nem volt transzglutamináz elleni antitestje, 1 évvel később már nem tudtak szigetsejt elleni antitestet sem kimutatni és diabetes sem manifesztálódott (41). Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy gluten mentes étrend bevezetése adott konstelláció mellett cukorbetegség kialakulását megakadályozhatja, mert autoimmun folyamatot fordíthat vissza! Egy másik szerv, aminek megbetegedése gyakoribb coeliakia esetén, a pajzsmirigy (pl. Hashimoto thyreoiditis, Graves kór), de régebb óta ismeretes a társulás szisztémás megbetegedésekkel is, mint az SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren syndroma és a scleroderma. Közelmúltban brazil diabeteses gyermekek között mutatták ki a coeliakia szignifikánsan gyakoribb (2,6%-os prevalencia) előfordulását és ennek kapcsán hangsúlyozták, hogy a betegség mielőbbi felfedezése és kezelése javította a gyermekek növekedési mutatóit is (42).

Újszerű teoria jelent meg a közelmúltban, amely a coeliakia kialakulásában az intestinalis permeabilitás zavarát tekintené az első, döntő lépésnek, eszerint a gliadin egy MyD88-dependens zonulin felszabadulást indít el, ami lehetőség teszi, hogy a tight junction fellazulása révén a gliadin átjusson a submucosába, ahol a szöveti transzglutamináz deamidálja azt, majd a gliadin HLA receptor segítségével kapcsolatba lép az antigén prezentáló makrofágokkal, ezt követi a T lymphocyták aktivációja és a humorális és cellularis (T helper 1 típusú) immunválasz kialakulása. A MyD88 egy olyan adapter molekula, amely a toll like receptor (TLR)/interleukin-1 receptor jelátvitelben játszik szerepet (43). Ha megszűnik a gliadin bevitel, lecsökken a zonulin szint is és a folyamat visszafordíthatóvá válik, a

szöveti károsodás is meggyógyul. Mindez az innate és az adaptív immunrendszer szerves kapcsolatának egyik érdekes bizonyítéka lehet.

2007-ben több érdekes tanulmány foglalkozott a *Helicobacter pylori* fertőzés újabban felismert lokális következményeivel, illetve ezeknek a carcinogenesisben szóba jövő szerepével. Korábban már kimutatták, hogy proinflammatorikus citokin gének polymorphismusa az interleukin-1B, IL-10 és TNF-alfa vonatkozásában, összefüggésbe hozható a gyomorrák fokozott kockázatával. A *H. pylori* felismerésében és a gazdaszervezet válaszában elindításában azonban az innate immunitás tényezőinek is kiemelkedően fontos szerepe van, így TLR4 (toll like receptor4) struktúrájának is. A baktériumok többsége nem támadja meg közvetlenül a gyomor epitelsejteket, de velük kontaktusba kerülve bakteriális termékek juthatnak a gazdaszervezet sejtjeibe. Ennek a kontaktusnak egyik feltételezhető komponense a bakteriális lipopolysacharidot felismerő TLR4, másrészt a *H. pylori* kapcsolatba kerül a környező monocita/macrophag sejtek TLR4 receptorával is. Közelmúltban írták le a TLR4 gén funkcionális polymorphismusát, a +896 pozícióban, a 4-es exonon, ahol a 299. aminosav aspartátról glicinre cserélődött, aminek az LPS-sel szembeni csökkent reaktivitása a következménye. Ezt a mutációt már kapcsolatban hozták különféle gyulladásos megbetegedésekkel, sőt az atherosclerosis, myocardialis infarctussal, prostatárákkal is. Hold és mtsai érdekes tanulmányukban nagy beteganyagban bizonyították, hogy a TLR4+896A>G polymorphismus fennállása esetén 11x nagyobb az esély a hypochlorhydriára *H. pylori* fertőzés fennállása során. A polymorphismus hordozói súlyosabb atrophias gyulladást is mutattak. A gyomorcarcinomás betegekben a TLR4 polymorphismus előfordulása 17% volt, szemben a kontroll populációban kimutatott 8%-al.

Hangsúlyozzák ugyanakkor, hogy sem nyelőcsődaganatosokban, sem cardiatáji tumorokban nem mutatkozott fokozott polymorphismus, tehát csak abban a daganatfajtában, amelyiknek kapcsolata lehet a *H. pylori* fertőzéssel (44). Másik, érdekes és izgalmas közlemény ebben a témakörben Kwok és mtsai Nature-ben közölt munkája, amelyben azt bizonyítják, hogy a *H. pylori*-gyomor epithelsejt kölcsönhatásban integrin receptorok játszanak fontos szerepet. Amint jól tudott, az integrinek olyan sejt-adhéziós receptorok, amelyek sejt-sejt, sejt és extracelluláris matrix, sejt és pathogen interakciók közvetítői lehetnek. Heterodimer formában jelennek meg, amelynek egy alfa és egy béta alegysége van. Emlősökben 18 féle alfa és 8 fajta béta alegység különféle kombinációit ismerjük, összesen 24-et. Számos Gram negatív baktérium, közöttük a *Helicobacter pylori* is, az ún. IV. típusú szekréciós rendszerrel juttatja a gazdasejtbe toxikus anyagait. Ennek lényege, hogy a sejtmembránt megnyújtó szekréciós csatorna alakul ki, majd a sejt felszínén tüskeszerű nyúlvány képződik, ami injekciós tű-fecskendő mintájára juttatja a virulencia faktort a másik sejtbe. A *H. pylori* ilyen módon CagA oncoproteint és peptidoglycant injektál az epitelsejtbe. A transzlokálódott CagA tyrosine foszforiláció megy át az Src kinázrendszer közreműködésével, miközben aktin-cytoskeleton átrendeződés indul meg, ami a gazdasejt megnyúlásához vezet. Emellett aktiválódik az NF- κ B rendszer is és proinflammatorikus citokinek – mint pl. az IL-8, expresszálnak. Az említett tanulmányban azt sikerült bizonyítani, hogy a *H. pylori* esetében az ún. cag-pathogenecity island (cagPAI) által kódolt CagL protein jelenik meg a tüskék hegyén, ami arginin-glycin-aspartát (RGD) motívumot tartalmaz és ennek révén képes kapcsolódni az epitelsejten aktiválódó, ilyen motívumot tartalmazó α 5 β 1 integrin-komplexhez. Sőt ezt követően a CagL fogja aktiválni a kinázokat is (45). Ehhez a tanulmányhoz szervesen kapcsolódik Tammer és mtsai kísérlete, akik azt mutatták ki, hogy a gyomor epithelsejtbe bekerülő CagA protein foszforilációját nem egyedül az Src család végzi, hanem egy másik tyrosin kináz, az Abl is szerepet játszik benne, amit úgy bizonyítottak, hogy az Abl specifikus inhibitor, az ST1571-et (Gleevec!, Novartis) a rendszerhez adva a CagA foszforilációja és a következményes sejtmegnyúlás felfüggeszthető (46).

A *Helicobacter pylori* kolonizációt követő gyulladásos beszűrődésben szerepet játszik két további fontos virulencia faktor, a vakuolizáló cytotoxin (VacA) és az ún. HP-NAP (*H. pylori* neutrophil-activating protein) is. Az előbbi gátolja a T sejtek aktivációját és az antigén prezentációt, míg a HP-NAP (150 kDa méretű oligomer protein) elősegíti a neutrophil – endothel adhéziót, stimulálja a neutrophil granulocyták oxigéngyök termelését, növeli a monocyták szöveti faktor képzését. Amedei és mtsai azt mutatták ki, hogy a HP-NAP lényegében egy TLR2 agonista, ami stimulálja a monocyták IL-12

termelését, ami kulcsszerepet játszik a naív T helper sejtek Th1 fenotípus irányában történő specializációjában, továbbá a monocyták IL-23 termelését is növeli, ezzel együtt az érett dendritikus sejtek kialakulását (47).

A tápcsatorna epithel-sejtjei mucint termelnek, ami az un. MUC1 gén aktivációjának következménye. Korábbi adatok utaltak arra, hogy a MUC1 gén allél-változatai szerepet játszhatnak a gyomor patológiás elváltozásaiban is. McGuckin és mtsai szellemes állatkísérletekben mutatták ki, hogy MUC1 gén-hiányos egerekben a *H. pylori* kolonizáció 5x nagyobb mértékben jelent meg és 2 hónap alatt súlyos atrophias gastritis alakult ki, szemben a normális nyáktermelésre képes állatokkal, ahol csak enyhe gastritis észleltek (48).

A gyulladással összefüggő bélbetegségekkel kapcsolatban évtizedek óta visszatérő felvetés volt, hogy vajon nem bizonyítható-e valamilyen kórokozó konkrét szerepe a háttérben, főleg a mycobacteriumok, ill. a yersinia fertőzés merült föl, de nem volt bizonyítható. Az utóbbi években ez a szemlélet úgy módosult, hogy a normális intestinális immunrendszer egyensúlyt tart a bélhuzamban jelenlévő rendkívül nagymennyiségű commensalis baktériummal, ennek következménye egy önkorlátozó, enyhe gyulladással reagáló, míg IBD-ben túlzott gyulladással és immunaktivitással lép föl. Egy egészen friss vizsgálat tanúsága szerint azonban adherens, invazív *E. coli* fokozott kitapadását mutatták ki Crohn betegek terminális ileumában, ami szignifikáns módon haladta meg a normál kontrollok esetében kimutatott adherenciát. Ennek hátterét vizsgálva Barnich és mtsai úgy találták, hogy az *E. coli* baktériumokon számos apró tüske, pillus mutatható ki, amelyek az epithel felszínén expresszáldó, mannos-tartalmú glycoproteinhez kötődnek. Sikerült igazolni, hogy Crohn betegségben az ileumban fokozódik az un. carcinoembryonális antigen-related cell-adhesion molecule 5-ös és 6-os típusának (CEACAM5, CEACAM6) expressziója, ami a gyulladt és nem gyulladt ileum régióban egyaránt kimutatható volt, de nem találták a colonban. Ezeknek az adhézis molekulának az expresszióját sejtkultúrában egyébként az interferon- γ és a TNF- α is növelni képes, azt pedig korábban már kimutatták, hogy invazív *E. coli* tenyésztett macrophagok TNF- α termelését indukálja. Ezek alapján úgy tűnik, hogy az invazív *E. coli* közvetett és közvetlen úton stimulálva a CEACAM6 expresszióját, biztosítja a fokozott kitapadást az ileumban, ezzel módosítva az intestinális "microbiome" egyensúlyát. Ezen új felismerések támogatják probiotikumok, antibiotikumok alkalmazásának hatékonyságát Crohn betegségben, sőt újabb terápiás opciók (pl. anti-CEACAM6 antitestek) gondolata is felmerül (49, 50).

A gyulladással összefüggő bélbetegségek immunológiai kérdéseit több review is tárgyalta, de ezek közül is kiemelhető Xavier és Podolsky részletes, alapos áttekintése a Nature-ben (51), amelyben a molecularis pathogenesis újabb elemeit, a genetikai felismerések fontosságát, az epithel-barrier funkciójának épségét ill. sérüléseit is elemzik. Ezzel kapcsolatban írják az autophagia újabban felismert fontosságáról, itt arról van szó, hogy ez a mechanizmus védi az emésztő sejteket különböző bakteriális patogénektől és a bakteriális toxinoktól. Az autophagia kapacitásának kimerülését követi az apoptózis. Úgy tűnik, hogy Crohn betegségben esetenként kimutatható az autophagia gén (ATG16L1) egy szinonim SNP-je, sőt egy újabb autophagia génnel (IRGM) kapcsolatban is leírtak IBD-re hajlamosító mutációt. Érdekesség, hogy az IRGM játszik szerepet a mycobacteriumok immunológiai feldolgozásában és így a granuloma-képződésben (52).

A gyulladással összefüggő bélbetegségek immunológiai vonatkozásaihoz tartoznak a biológiai terápia újdonságai is. 2007 nyarán jelentek meg az első beszámolók a certolizumab pegol hatékonyságáról, a PRECISE 1 és 2 study keretében. A certolizumab pegol olyan pegylált, humanizált Fab fragmentum, amelyik nagy affinitással kötődik a TNF- α -hoz, de nem okoz monocyták és T sejtek apoptosist. Randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált tanulmány keretében 662 mérsékelt, ill. súlyos Crohn beteget kezeltek. 400 mg certolizumab pegolt kaptak subcutan injekció formájában 0, 2, 4. héten, majd pedig 4 hetente tovább, féléven át. 6 hét után a legalább 10 mg/l induló CRP értékkel bevont betegek közül 37% került remisszióba, a placebo csoportban észlelt 26%-hoz képest ($p=0,04$), a hatóanyaggal szembeni ellenanyag képződés a betegek 8%-ában volt kimutatható (53). A study második részében azt elemezték, hogy a 6 hét után remisszióba jutott betegek milyen arányban maradtak remisszióban 26 hét után is, a fenntartó kezelés mellett. Itt 668 betegből 428 (64%) reagált kedvezően az indukciós

kezelésre és közülük 62%-ban maradt tartós a remisszió, azok közül, akik induláskor legalább 10 mg/l CRP-vel rendelkeztek, szemben a placebo csoportban kapott 34%-al ($p < 0,001$). Fertőzéssel összefüggő adverz esemény az aktív csoportban 3%-ban jelentkezett (54). Összességében tehát pozitív állásfoglalás született az új szerről. Schreiber, a második cikket jegyző szerző egy kommentárban foglalkozott az aktuálisan elérhető három TNF-alfa elleni antitest összevetésével és úgy foglalt állást, hogy azok gyors kezdeti hatékonyságot mutatnak a refraktár Crohn betegek mintegy 2/3-ában, azonban tartós remisszióra csak kb. 30%-ban számíthatunk. Miután azonban a különböző antitestek eltérő epitópokat ismernek föl, így a kezelésben komplementer módon is használhatók, azaz ha az egyik szer nem bizonyul hatékonynak, egy következő még effektív lehet. Újabban már nem tartják elengedhetetlennek az azathioprin kiegészítő adását sem. Ugyanakkor a fokozott fertőzés és malignizációs kockázat ennek a hatóanyagcsoportnak mindenképpen figyelmet igénylő sajátása, ezért az alkalmazás előtt legalább a tuberculosis kizárása kötelező (55)!

Ehhez szervesen csatlakozik egy tanulmány, amely IBD-ben előforduló malignus haematológiai eseteket ismertet. A tartós immunszuppresszív kezelés (azathioprin, methotrexate) mellett, familiáris és genetikai predispozíció esetén megnőhet a leukaemia kockázata. A láz, asthenia, gyengeség és anaemia esetenként mindkét betegségfajta aktivitási tünete lehet, fontos tehát a kvalitatív vérkép figyelmes ellenőrzése. Ebben a tanulmányban egy nagyobb olasz gasztroenterológiai centrum IBD-s beteganyagában 5 akut leukaemiát diagnosztizáltak (56). Egy további érdekes tanulmány is mindenképpen figyelmet érdemel ebben a vonatkozásban, nevezetesen a hemopoetikus őssejt transzplantáció, ami azóta, hogy technikailag biztonságosabbá és kidolgozottabbá vált, egyre több területen merül föl, így például súlyos autoimmun megbetegedésekben eddig mintegy 1000 ilyen kezelést végeztek, döntően sclerosis multiplexben, systemás sclerosisben, rheumatoid arthritisben és SLE-ben. Az autológ transzplantáció esetenként tartós remissziót eredményezhet, de általában nem végleges a gyógyulás. Az allogén őssejt transzplantáció elméletben teljesen kuratív lehet, viszont jóval körülményesebb. Elméletben ilyen kezelés lehetősége egyéb terapiákra refraktár, súlyos gyulladásos bélbetegségekből is szóba jöhet már a közeli jövőben (57).

Az elmúlt évek egyik izgalmas, újjászülető témája a probiotikumok szerepe és jelentősége, különösen a gyulladásos bélbetegségek vonatkozásában. Nyilvánvaló, hogy a commensalis, nem patogén baktériumokhoz hasonló módon, a probiotikus baktériumok is javíthatják az epitheliális barrier működését, indukálni képesek a reguláló T sejtek számának növekedését, ami viszont a gyulladást keltő effektor T sejtek arányának csökkenéséhez vezet, antibakteriális hatást fejtenek ki patogén kórokozókhoz szemben és összességében gyulladáscsökkentő szerepet tölthetnek be. A témakört, annak immunológiai aspektusait részletesen feldolgozó összefoglaló a közelmúltban jelent meg (58).

Irodalom:

1. Guarner F *et al*: Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nature Clin Prac* 2006, 3, 275-284
2. Niess JH, Reinecker HC: Dendritic cells: the commanders-in-chief of mucosal immune defenses. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22, 354-360
3. Shinkai H *et al*: Biased distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in porcine toll-like receptor 1 (TLR-1), TLRs, TLR-4 and TLR-6 genes. *Immunogenetics* 2006, 58, 324-330
4. Konstantinos K *et al*: Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12, 100-105
5. Wehkam J, Stange EF: Paneth cells and the innate immune response. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22, 644-650
6. Van Es JH *et al*: Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat Cell Biol* 2005, 7, 381-386

7. *Wehkamp J et al*: reduced Paneth cell (alpha)-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102, 18129-18134
8. *Summers RW et al*: Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005, 54, 87-90
9. *Harrington LE et al*: Interleukin 17-producing CD4+ effektor T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005,6,1123-1132
10. *Tato Cm, O'Shea JJ*: Immunology: what does it mean to be just 17? *Nature* 2006,441,461-465
11. *Kawashima R et al*: IL-13 receptor alpha2 promotes epithelial cell regeneration from radiation-induced small intestinal injury in mice. *Gastroenterology*, 2006,131,130-141.
12. *Ito H et al*: A pilot randomiozed trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004,126,989-996
13. *Mannon et al*: Anti-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004, 351,2069-2079.
14. *Sato T et al*: Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th1 immun response. *Gut* 2005,54,1254-1262
15. *Heller F et al*: Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*, 2005,129,550-564
16. *Fichtner-Feigl S et al*: IL-13 signaling through the IL-13alpha(2) receptor is involved in induction of TGF-beta(1) production and fibrosis. *Nat Med* 2006,12,99-106
17. *Kruidenier L et al*: Myofibroblast matrix metalloproteinases activate the neutrophil chemoattractant CXCL7 from intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 2006,130,127-136
18. *Parfitt JR et al*: Eosinophilic oesophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol* 2006,19,90-96
19. *Steiner SJ et al*: Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006,42,506-509
20. *Pascal RR et al*: Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. *Mod Pathol* 1997,10,363-365
21. *Pensabene L et al*: Evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric colon. *Dig Dis Sci* 2005,50,221-229
22. *Liacouras CA et al*: Eosinophilic esophagitis: a 10 year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005,3,1198-1208
23. *Ngo P et al*: Eosinophil granule proteins stimulate intestinal epithelial cell collagen contraction via calcium-sensing receptor activation. *Gastroenterology*, 2006,130,A89
24. *Klion AD et al*: The Hypereosinophilic Syndromes Working G: approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006,117,1292-1302
25. *Gupta SK et al*: Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006,42,22-26
26. *Hogan SP et al*: Eosinophil function in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006,6,65-71
27. *Duncan N et al*: Eosinophil-mediated cholinergic nerve remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006,34,775-786
28. *Chelade M et al*: Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006,42,516-521

29. *Xanthakos SA et al:* Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005,41,16-22
30. *Brandt EB et al:* The alpha4beta7-integrin is dynamically expressed on murine eosinophils and involved in eosinophil trafficking to the intestine. *Clin Exp Allergy*, 2006,36,543-553
31. *Forbes E, et al:* ICAM-1-dependent pathways regulate colonic eosinophilic inflammation. *J Leukoc Biol* 2006,80,330-341
32. *Michail S et al:* Role of selectins in the intestinal epithelial migration of eosinophils. *Pediatr Res*, 2005, 58,644-647
33. *Furuta Gt et al:* Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005,289,G890-G897
34. *Lampinen M et al:* Eosinophil granulocytes are activated during the remission phase of ulcerative colitis. *Gut*, 2005,54,1714-1720
35. *Van der Veek PP et al:* Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2005,100,2510-2516
36. *Zar S et al:* Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2005,100,1550-1557
37. *Carroccio A et al:* Multiple food hypersensitivity as a cause of refractory chronic constipation in adults. *Scand J Gastroenterol* 2006,41,498-504
38. *Rothenberg ME, Hogan SP:* The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006,24,147-174
39. *Grundy D et al:* Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*, 2006,130,1391-1411
40. *Fasano A:* Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006,22,674-679
41. *Sblattero D et al:* Cryptic gluten intolerance in type 1 diabetes: identifying suitable candidates for a gluten free diet. *Gut*, 2006,55,133-134
42. *Tanure MG et al:* Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006,42,155-159
43. *Thomas KE et al:* Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in celiac disease. *J Immunol* 2006,176,2512-2521
44. *Hold GL et al:* A Functional Polymorphism of Toll-like Receptor 1 Gene increases Risk of Gastric Carcinoma and its Precursors. *Gastroenterology*, 2007, 132, 905-912.
45. *Kwok T et al:* Helicobacter exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature*, 2007, 449, 862-867.
46. *Tammer I et al:* Activation of Abl by Helicobacter pylori: A Novel Kinase for CagA and Crucial Mediator of Host Cell Scattering. *Gastroenterology*, 2007, 132, 1309-1319
47. *Amedei A et al:* The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses. *J Clin Invest* 2006, 116, 1092-1101.
48. *McGuckin AM et al:* Muc1 Mucin Limits Both Helicobacter pylori Colonization of the Murine Gastric Mucosa and Associated Gastritis. *Gastroenterology*, 2007, 133, 1210-1218.
49. *Barnich N et al:* CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007, 117, 1566-1574.
50. *Abraham C, Cho JH:* Bugging of the Intestinal Mucosa. *N Eng J Med*, 2007, 357, 7, 708-710.

51. *Xavier RJ, Podolsky DK*: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448, 427-434.
52. *Hampe J et al*: A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant of Crohn disease in ATG16L1. *Natuer Genet* 2007, 39, 207-211.
53. *Sandborn WJ et al*: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Eng J Med*, 2007, 357, 228-238.
54. *Schreiber S et al*: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Eng J Med*, 2007, 357, 239-250.
55. *Schreiber S*: Crohn's disease - infliximab, adalimumab and certolizumab pegol: clinical value of anti-TNF-alpha treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2007, 132, 1770-74.
56. *Crispino R et al*: Hematological malignancies in chronic inflammatory bowel diseases. Report of five cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2007, 22, 553-558.
57. *Kapoor S et al*: Haemopoietic stem cell transplantation – an evolving treatment for severe autoimmune and inflammatory diseases in rheumatology, neurology and gastroenterology. *Hematology*, 2007, 12, 179-191.
58. *Bouirivant M, Strober W*: The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007, 23, 679-692.