

Studien har tagits fram med stöd från Jordbruksverket/Djurskyddsmyndigheten.

## Utveckling av *in vitro* modeller för inflammatoriska tarmsjukdomar

Eva Ekblad, Lunds universitet

Mag-tarmkanalen är unik, jämfört med andra bukorgan, i det att den har miljontals nervceller insprängda i väggen –det enteriska nervsystemet (ENS). Skador på tarmens nervceller kommer endast indirekt till vårt medvetande och då i form av en störd tarmfunktion. Vid inflammatorisk tarmsjukdom är naturligtvis inflammationen central men för att förklara och behandla funktionsrubbningarna och smärtan så måste de bakomliggande nervösa mekanismerna utredas. För närvarande användes inom forskarvärlden olika typer av djurmodeller för studier av inflammatoriska tarmsjukdomar. Djuren drabbas, i samtliga dessa modeller, av inflammatorisk tarmsjukdom med slemhinneblödningar, diarré, viktnedgång och smärta. Flera modeller medför dessutom ledbesvär, leverskador och utveckling av koloncancer. Vår mening är att ovan modeller ger ett alldeles för komplex svar för undersökningar avseende detaljerade nervösa mekanismer samt vid utredning av samspelet mellan ENS och inflammatoriska celler. Denna typ av studier skulle med fördel kunna göras *in vitro* om det bara fanns väl karakteriserade och etablerade modeller att tillgå. Vi har under anslagsperioden etablerat *in vitro* modeller för studier över tarmfunktionsrubbningar och inflammatoriska tarmsjukdomar:

Primär cell kultur av enteriska neuron. Tarmfloran spelar en viktig roll för uppkomst av inflammatoriska tarmsjukdomar. Lipopolysaccharider (LPS) från bakteriernas cellvägg aktiverar inflammatoriska celler. I cellkultur har vi studerat skadeeffekterna av LPS, men även toxiner och cytokiner. Olika farmakologiska substanser ex olika signalsubstanser (ex vasoaktiv intestinal peptid och kväveoxid) samt kortikosteroider har testats för sin förmåga att skydda nervcellerna celldöd.. Det sistnämnda eftersom det är en vanlig farmakologisk behandling vid olika typer av inflammatoriska tarmsjukdomar.

Samodling av enteriska neuron och immunceller. Genom samodling nervceller och immunceller (i första hand mastceller) skapas en artificiell, men välkontrollerad, inflammation där olika celltyper i immunsystemet systematiskt studeras avseende hur de påverkar, och påverkas av, nervkontakter. I dessa studier har vi noterat att mast cellerna orsakar en kraftig nervcellsdöd.

Störningar i ENS funktion (nervdegeneration och celldöd) spelar med all säkerhet en viktig roll vid inflammatorisk tarmsjukdom varför forskning kring nerv-immun interaktioner är angelägen. En ökad kunskap om den bakomliggande patofysiologin samt identifikation av farmakologiska angreppspunkter skulle gagna inte bara denna patientgrupp utan även alla de som lider av funktionella tarmrubbningar i så hög grad att de upplever nedsatt livskvalitet (ca 25 % av Sveriges befolkning).