
β 1-integriner og ødemdanning ved akutt inflammasjon – nye terapeutiske muligheter?

BASALFAGENE

ANSGAR BERG

Email: Ansgar.Berg@Haukeland.no
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

KRISTOFER RUBIN

Universitetet i Uppsala
SE-75123 Uppsala

ROLF K. REED

Email: Fysiologisk institutt
Universitetet i Bergen
5009 Bergen

Interstitiets normale rolle i transkapillær væskebalanse er ”passiv” ved å motvirke ødemdanning ved de endringer i interstitielt kolloidosmotisk og hydrostatisk trykk som finner sted sekundært til en økt kapillær filtrasjon.

Senere års forskning har imidlertid vist at et fall i vevstrykk er en av de viktigste enkeltfaktorer i den initiale ødemutviklingen ved akutte inflammasjoner. Det løse bindevevet bidrar derved ”aktivt” til ødemdanning ved å trekke væske ut av kapillærene og inn i interstitiet. Mekanismene bak dette trykkfallet er ikke fullstendig kartlagt. Flere eksperimentelle data indikerer at bindevevscellenes β 1-integriner, som er en klasse adhesjonsreseptorer som medierer cellulær adhesjon blant annet til ekstracellulære matriksstrukturer, er involvert, og modulering av disse reseptorene kan regulere vevets væskevolum.

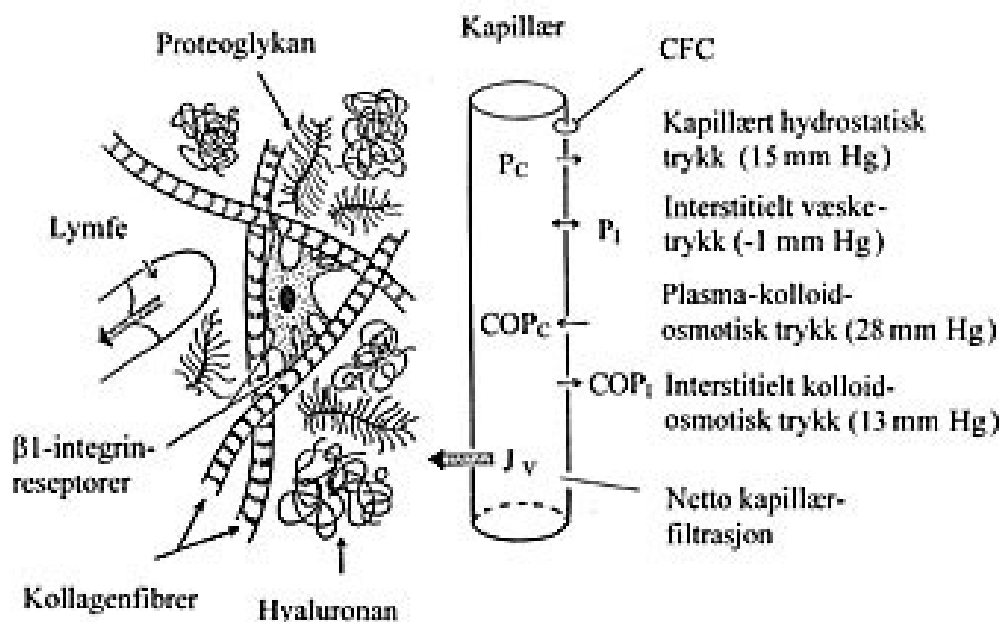
Eksperimenter har vist at et nytt antiinflammatorisk medikament (a-trinositol), platerivert vekstfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF) og en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog (latanoprost) kan modulere vevstrykket og

ødemutviklingen ved akutte inflammasjoner ved å modulere β 1-integrinfunksjonen.

Disse observasjonene indikerer at bindevevet i fremtiden kan fungere som målorgan for terapeutisk intervensjon ved akutte inflammasjoner fordi fokus for de inflammatoriske prosesser endres fra kun å omhandle kapillærveggen til også å involvere det løse bindevevet.

Normalt holdes volumene i de ulike væskerommene (ekstracellulære og intracellulære rom) i kroppen konstant, på tross av store daglige variasjoner i inntak av væske og salt (1). Reguleringen av det intracellulære volum skjer via de homostatisk mekanismer som regulerer cellevolum, mens plasmavolumet reguleres av endokrine og nevrogene mekanismer (1). I motsetning til reguleringen av det intracellulære volum og plasmavolum kjenner man ikke til nevrogene eller endokrine reguleringsmekanismer som kan bidra til kontroll av det interstitielle volum.

Kapillærveggen er en semipermeabel membran der en betydelig hydrostatisk trykkgradient vil drive en væskestrøm fra blodbanen til interstitialrommet (fig 1). Det foreligger samtidig en omtrent like stor kolloidosmotisk gradient som er motsatt rettet. Netto kapillært filtrasjonstrykk er estimert til å være i størrelsesorden 0,5 – 1 mm Hg i perifere vev som hud og skjelettmuskel, og er det drivtrykket som forårsaker lymfeproduksjonen som er i størrelsesorden 3 – 5 l/døgn hos et voksent menneske (1). Man har lite kunnskap om de absolutte væskevolumer som filtreres i de enkelte vev over en gitt tid hos mennesket. I hud vil imidlertid den kapillære filtrasjonen i løpet av 12 – 24 timer svare til det interstitielle volum (1). Ved tilstander der et ødem oppstår i løpet av få minutter (f.eks. Quinckes ødem), innebærer dette en økning av den kapillære væskefiltrasjonen på over flere hundre ganger utover det normale.



Figur 1 Skjematisk oversikt over det interstitielle rom med de viktigste strukturelle komponenter og de trykk som bestemmer transkapillær væsketransport og interstitielt væskevolum. P og COP er henholdsvis hydrostatisk og kolloidosmotisk trykk, subskript c og i er henholdsvis kapillær og interstitiell og CFC er kapillær filtrasjonskoeffisient (vannpermeabilitet). J_v er netto filtrasjon av væske over kapillærveggen

Økt kapillær filtrasjon og sikkerhetsmarginer mot ødem

Økt kapillær filtrasjon av væske over kapillærveggen kan i prinsippet foregå på to ulike måter, enten ved å øke kapillær filtrasjonskoeffisient og/eller netto kapillært filtrasjonstrykk (fig 2). Et økt filtrasjonstrykk kommer vanligvis i stand ved et økt venetrykk (som ved hjertesvikt) eller senket plasma-kolloidosmotisk trykk (som ved nefrotisk syndrom), og vil føre til senket proteinkonsentrasjon i det kapillære filtrat (1). Dette resulterer i et økt væskevolum og senket kolloidosmotisk trykk i interstitiet og derved reduksjon av den transkapillære trykkgradient tilbake til normalverdien. Økningen i interstitielt volum fører også til at interstitielt trykk øker og virker som et direkte mottrykk mot ytterligere filtrasjon av væske (1). De endringer som finner sted i interstitielt hydrostatisk trykk og kolloidosmotisk trykk, er like store og bidrar like mye til den normale kontroll av interstitielt volum ved å redusere netto kapillært filtrasjonstrykk tilbake til normalverdien. Den økte filtrasjonen fører således til to endringer i interstitiet som begge motvirker ytterligere filtrasjon: et økt interstitielt hydrostatisk trykk og et senket interstitielt kolloidosmotisk trykk. Vevets totale kapasitet til å motvirke et økt netto filtrasjonstrykk er omkring 15 mm Hg, der fallet i interstitielt kolloidosmotisk trykk utgjør hoveddelen. Dette er bakgrunnen for den kliniske observasjonen at pasienter med nefrotisk syndrom først får ødem når plasma-kolloidosmotisk trykk er falt fra det normale 25 – 28 mm Hg til under 15 mm Hg.

$$J_v = CFC (P_c - P_i) - \sigma (COP_p - COP_i) \\ = CFC \cdot \Delta P = \text{lymfestrøm}$$

Figur 2 Starlings likning, som uttrykker sammenhengen mellom væsketransport over kapillærveggen og de krefter som fremkaller denne. P og COP er henholdsvis hydrostatisk og kolloidosmotisk trykk, subskript c og i er henholdsvis kapillær og interstitiell og CFC er kapillær filtrasjonskoeffisient (vannpermeabilitet). J v er netto filtrasjon av væske over kapillærveggen. σ i likningen uttrykker den kapillære refleksjonskoeffisienten for proteiner. ΔP er den samlede trykkforskjellen over kapillærveggen og betegnes som netto kapillært filtrasjonstrykk

Interstitiets normale rolle i transkapillær væskebalanse, slik den er beskrevet ovenfor, er således å motvirke ødem ved endringer i interstitielt kolloidosmotisk trykk og hydrostatisk trykk som finner sted sekundært til en endret kapillær filtrasjon (1). I tillegg vil økt lymfestrøm kompensere ytterligere for økt kapillær filtrasjon ved å fjerne økt kapillært filtrat.

Ødem

Det som særlig kjennetegner inflammatoriske ødemer er at akkumulasjonen av væske oppstår lokalt og i løpet av meget kort tid. Med bakgrunn i den normalt langsomme omsetningen av interstitialvæsken innebærer dette at filtrasjonen over kapillærene er økt flere hundre ganger utover normalverdien (1).

Tradisjonelt har inflammatoriske ødemer hovedsakelig vært tilskrevet en økt kapillær permeabilitet og/eller økt kapillært hydrostatisk trykk som følge av lokal vasodilatasjon av arterioler (1). Kvantitative studier viser imidlertid at økningen i kapillær permeabilitet er meget moderat og bare to til tre ganger normalverdien (2). Økt mikrovaskulær permeabilitet er således langt fra alene nok til å forklare den meget raske økningen i kapillær filtrasjon ved forskjellige akutte inflammasjoner, selv ved alvorlige skader som ved fullhuds brannskader (2, 3). Det resterende bidrag til den økte væsketransporten over kapillærene må derfor tilskrives økning i trykkgradient over kapillæret og/eller i endringer i interstitiet. Kapillært hydrostatisk trykk er estimert til å øke ved akutte inflammasjoner i hud pga. vasodilatasjon og fall i pre- til postkapillær motstand (1). Det er likevel sparsomt med data som tyder på dramatiske endringer i dette trykket. Økningen i interstitielt hydrostatisk trykk som følge av væskeakkumulasjon har tradisjonelt vært sett på som en av de ødempreventive mekanismer ved akutte inflammasjoner. Inntil nylig har det således vært vanskelig å gi en forklaring på hvordan en slik rask ødemdanning som beskrevet ovenfor, kan oppstå (1).

Akutte inflammasjoner er assosiert med et fall i vevstrykk

Ved å studere ødemdanning ved fullhuds brannskader på forsøksdyr ble det for første gang i 1987 observert at interstitielt hydrostatisk trykk i hud initialt falt til 50 – 100 mm Hg under atmosfærisk trykk umiddelbart etter skadetidspunktet (4). Senere er det vist at interstitielt hydrostatisk trykk initialt faller med en faktor på ti ved flere akutte inflammasjoner, og vil dermed bidra betydelig i ødemdanning i denne fasen, og mer enn økningen i kapillær permeabilitet (5). Dette funnet forklarer hvordan det genereres et filtrasjonstrykk som kan begrunne den økte væskefluks ved disse tilstandene.

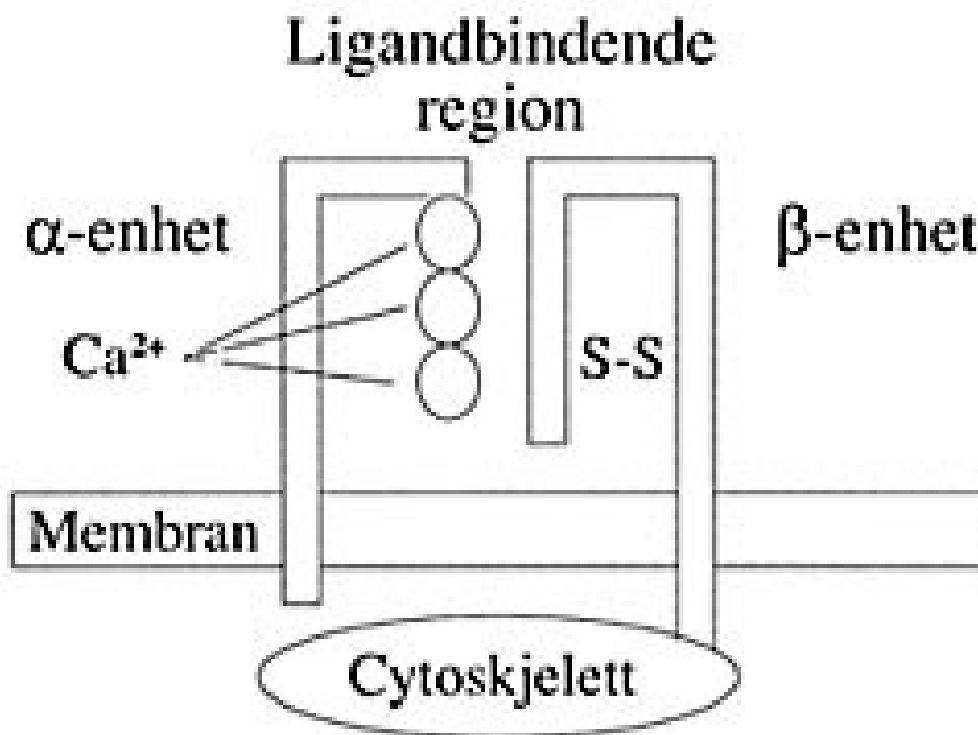
Disse funnene viser videre at det løse bindevevet ikke er en stabil struktur, men har en aktiv rolle i vevenes væskebalanse. Dette gir en ytterligere bekreftelse på at den ekstracellulære grunnsubstans er en dynamisk struktur som er viktig for normal parenkymfunksjon (6), ved en rekke inflammasjonstilstander (7) og for tumorinvasjon (8).

Bindevevscellene er bundet til den ekstracellulære grunnsubstans via spesifikke reseptorer eller bindingsproteiner. De fire mest kjente familier av adhesjonsmolekyler er integriner, cadheriner, selektiner samt Ig-superfamilien.

Den eneste gruppen man vet kan veksle raskt mellom en bindende og ikke-bindende evne er integrinene, og nettopp denne egenskapen gjør dem til mulig mål for farmakologisk modulering (9).

Integriner

Integriner er transmembrane glykoproteiner som består av to subenheter, α - og β -, som begge har en intra- og en ekstracellulær del (10). Ekstracellulært former subenhetene bindingsstedet for ligander (bindingsmolekyler) og intracellulært er de bundet til cellens cytoskjelett (fig 3) og muliggjør derved toveis signalering mellom cellens indre og ytre miljø (11). Det er beskrevet åtte ulike integriner av β -subenheten som kan kombineres med en av de 17 ulike α -subenheter som er karakterisert. Hittil er over 20 distinkte heterodimere integrinkomplekser med biologisk funksjon blitt karakterisert. Den største gruppen av integriner tilhører β 1-integrinfamilien (fra α 1 β 1 til α 9 β 1 og α v β 1) og uttrykkes bl.a. på bindevevsceller. Disse integriner binder cellene til ekstracellulære matriksproteiner som kollagen, fibronectin, laminin og vitronectin. Integriner med samme β -enhet tilhører samme integrinsubfamilie (fig 4).



Figur 3 Skjematisk fremstilling av et integrin. Molekylet har to subenheter (α - og β). Ekstracellulært formes det ligandbindende stedet av begge subenheter. Bindingssteder for kalsiumioner (Ca^{2+}) er nødvendige for adhesjon. Disulfidbindinger (S-S) stabiliserer integrinmolekylet. Intracellulært bindes integrinet til cellens cytoskjelett gjennom forskjellige proteiner slik at signalmediering blir mulig

Fibroblaster i cellekulturer vil spontant kontrahere tre-dimensjonale nettverk av kollagen. Denne prosessen kalles cellemediert kontraksjon av kollagene geler og er blitt brukt som en in vitro-modell på integrinfunksjonen ved inflammasjon og sårtilheling (16). Kontraksjonen er en konsekvens av at cellene reorganiserer kollagenfibrene til bunter mens de forsøker å migrere gjennom gelen (17). Evnen til å kontrahere slike geler varierer med ulike celletyper. Prosessen er avhengig av intakt cytoskjelett og er mediert av kollagenbindende β 1-integriner, hovedsakelig α 2 β 1 som også er sterkt oppregulert i kontraherende geler (18). Gelkontraksjonen kan moduleres av ulike vekstfaktorer og cytokiner som er involvert i den akutte inflammasjonen (18). Platederivert vekstfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF) stimulerer gelkontraksjonen, mens prostaglandin E1 (PGE1) og interleukin-1 (IL-1) inhiberer kontraksjonen. De ulike intracellulære signaleringsveiene som regulerer integrinfunksjonen ved cytokinstimulering er lite kjent, men ser ut til å involvere proteinkinase C (PKC), og generelt vil faktorer som øker cAMP, inhibere kontraksjonene (19).

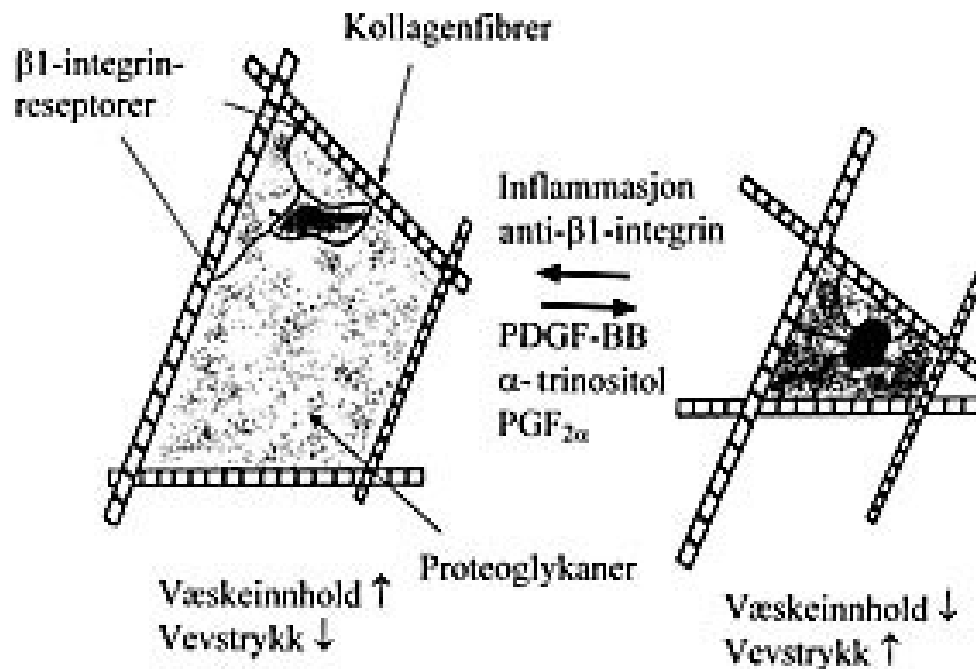
Integriner og væskebalanse

Det er to kjente funksjoner for integriner i det kardiovaskulære system. Den første av disse knytter funksjonen av integrin α IIb- og - β 3 til plateaktivering og dermed initiering av koagulasjonskaskaden (10). Den andre er leukocyttadhesjon og ekstravasering (β 2- samt α 4 β 1-integriner) ved ulike inflammasjonsreaksjoner (20). Det er vist at kontaktene mellom bindevevsceller (α 2 β 1-integriner) og deres omgivende grunnsubstans kan påvirke reguleringen av væskeinnholdet i løst bindevev, og modulering av disse kontaktene under akutte inflammasjoner kan motvirke ødemdannning som ledsager disse tilstandene (21).

Mekanismer for fallende vevstrykk ved akutt inflammasjon

De molekylære mekanismer som er involvert i å senke vevstrykket ved akutte inflammatoriske ødemer er belyst ved å studere bindevevscellenes reseptorer for kollagen, β 1-integriner både i hud in vivo og cellekulturer in vitro. Injeksjon av mono- og polyklonale antistoffer mot β 1-integrin i hud på forsøksdyr fører til en rask og massiv ødemdannning som ved akutte inflammasjoner (22). β 1-integrinets funksjon kan studeres in vitro med en modell som består av fibroblaster som vokser i en gel av kollagenfibrer (23). På bakgrunn av disse observasjoner fra dette modellsystemet er det foreslått en mekanistisk modell som forklarer fallet i vevstrykk som vi ser ved akutt inflammasjon (fig 5). Normalt holder bindevevscellene kollagenfibrene under tensjon, og blokkering av β 1-integrinene fører til at kontakten mellom kollagen og β 1-integrinet løsner. Vevet tillates dermed å ekspandere og fører til et negativt trykk som balanserer de ekspansive kreftene. En slik ekspansjon ser man normalt dersom hud eller andre løse bindevev får fri tilgang til saltvann (24). Vevene vil da

typisk oppnå et interstitielt volum som er det dobbelte av det man ser før vevet er fjernet (24). Denne ekspanderende egenskapen i vevene tilskrives glykosaminoglykanet hyaluronan. Dette betyr at β 1-integrinet normalt medierer tensjonen i et konstringerende nettverk og en ekspanderende tendens i vevet som er forårsaket av hyaluronan.



Figur 5 Skjematisk modell for hvordan bindevevscellen kan regulere vevstrykket og dermed vevets væskevolum

Integrinaktiviteten påvirkes av forskjellige cytokiner, vekstfaktorer og prostanoider, slik at balansen mellom integrinets adhesjon og frigjøring påvirkes (21). Dette fører til kontraksjon (dehydrering) eller ekspansjon (hydrering) av hyaluronan-proteoglykan-gelen og som påvirker interstitielt væsketrykk og derved vevets væskeinnhold. Medikamenter som på denne måten påvirker integrinaktiviteten og vevets væskeinnhold, er under utvikling, og disse adhesjonsmolekylene kan derfor være et mulig mål for terapi ved akutt inflammasjon.

Modulering av ødemdanning ved påvirkning av β 1-integriner

På bakgrunn av at interstitielt væsketrykk faller betydelig ved akutte inflammasjoner, har det vært undersøkt om det er mulig å hemme eller motvirke dette trykkfallet for derved å hemme ødemutviklingen.

Forsøk der bindevevscellene er målorgan, viser at det er mulig å motvirke og til og med reversere fallet i vevstrykk selv etter at skaden er oppstått. Fellestrekket for de ulike substansene som har evnen til å motvirke fallet i vevstrykk og ødemutvikling, er at de stimulerer β 1-integrinet in vitro og øker tensjonen mellom bindevevscellene og de omgivende ekstracellulære kollagenfibrer. Substanser stimulerer kollagengelkontraksjonen in vitro, motvirker fallet i vevstrykket in vivo og derved vevets væskeinnhold. Det første medikamentet

som ble vist å ha denne egenskapen, var 1, 2, 6-myo-inositoltrisfosfat eller α -trinositol (25, 26). Senere er det vist at ulike vekstfaktorer (27) og arakidonsyremetabolitter (28) på samme måte kan modulere vevstrykket og ødemutvikling. De best studerte endogene substansene så langt er en prostaglandin $F_2 \alpha$ -analog (latanoprost) og vekstfaktoren PDGF.

α -trinositol

Inositolfosfater er en gruppe intracellulære signalsubstanser som er vist å være sentrale i cellens regulering av Ca^{2+} -nivåer. α -trinositol er en isomer av d-myo-inositol-1,4,5-trisfosfat (IP_3) og forekommer ikke normalt i animalske celler. Medikamentet virker via intracellulære mekanismer som ikke er fullstendig kartlagt, men involverer intracellulære kalsiumkanaler, dog ikke de IP_3 -avhengige. Medikamentet ser ut til å virke ved å indusere et økt intracellulært kalsiumnivå etter stimulering. Medikamentet gitt både før og etter en inflammatorisk provokasjon, reduserer fallet i vevstrykk assosiert med disse tilstandene, samtidig med at ødemutviklingen hemmes dramatisk. Dette er vist ved brann- (26, 29) og frostskafer (30), anafylaktiske reaksjoner (31), nevrogen inflammasjon (32) samt en rekke andre lokale inflammasjoner (33). Alle disse inflammasjonsreaksjonene synes å forstyrre den normale β 1-integrinfunksjonen (21), og α -trinositol ser ut til å stimulere β 1-integrinfunksjonen både in vitro og in vivo (34, 35).

Platederivert vekstfaktor

Platederivert vekstfaktor (PDGF) er en familie av forskjellige isoformer (A, B, C og D kjeder) som sekreseres fra ulike celler som respons på ytre stimuli, ofte celleskade (36). De ulike isoformene virker gjennom binding til to ulike reseptorer på cellemembranen, α - eller β -tyrosinkinasereseptorer (36). Stimulering av disse reseptorene fører til fosforylering av tyrosinenheter i PDGF-reseptoren som danner en rekke binding seter for SH2-domene (et proteindomene som består av ca. 100 aminosyrer) inneholdende enzymsystemer og adaptormolekyler som er involvert i de intracellulære signaleringsveiene (37). Stimulering av PDGF-reseptoren resulterer i cellevekst, kjemotakse og aktinreorganisering av cellens cytoskjelett (38). Platederivert vekstfaktor stimulerer β 1-integrinmedierte prosesser in vitro (38, 18) og in vivo (27). PDGFs evne til å hemme fallet i vevstrykk ved akutte inflammasjoner ser ut til å være avhengig av aktivering av en spesifikk intracellulær signalvei som initieres av fosfadylinositol-3-kinase (PI3-K) som regulerer bindevesscellenes Ca^{2+} -respons (35). Hos transgene forsøksdyr med en mutasjon i bindingssetet til PI3-K har platederivert vekstfaktor mistet evnen til å motvirke fall i vevstrykk etter stimulering med vekstfaktoren, noe som understreker betydningen av dette enzymet i reguleringen av væskehomeostasen (39).

Prostaglandin F₂ α -analog

Latanoprost er en selektiv prostaglandin F₂ α -agonist som reduserer intraokulært trykk ved glaukom (40). Virkningsmekanismen for medikamentet i glaukombehandlingen er ikke fullstendig kjent, men substansen øker uveoskleral drenasje, sannsynligvis ved å modulere ekstracellulær matriks mellom de enkelte ciliære muskelcellene (41). Tilsvarende motvirker prostaglandin F₂ α ødemutvikling i hud ved å reversere fallet i vevstrykk ved inflammasjoner ved påvirkning av adhesjonsmolekylene mellom den ekstracellulære matriks og bindevevscellene (28). De intracellulære mekanismer for latanoprosts påvirkning av integrinreseptoren er lite kartlagt.

Kliniske aspekter

Kunnskap om de molekulære mekanismer som regulerer interstitielt væsketrykk og de substanser som påvirker dette trykket, foreslår nye veier for farmakologisk behandling ved lokaliserte og generaliserte ødemer. Disse tilstandene vil i hovedsak omfatte akutte inflammasjonstilstander der rask og massiv ødemutvikling har en fremtredende patofysiologisk betydning. Dette gjelder alle former for reperfusjonsskader, termiske skader, akutt artritt, nevrogen inflammasjon og anafylaktiske reaksjoner. Så langt har medikamentet α -trinositol vist lovende resultater hos forsøksdyr ved alle disse tilstandene. Medikamentet er blitt administrert parenteralt eller ved topisk applikasjon og tolereres godt i humane studier (42).

En annen stor sykdomsgruppe der modulering av interstitielt væsketrykk vil kunne ha betydning, er i behandlingen av solide tumorer. I solide kreftsvulster foreligger det ofte et økt vevstrykk (43) som er med på å danne en barriere for biotilgjengeligheten av cytostatika til dette området. Lokal behandling med substanser som senker det høye vevstrykket til slike svulster, vil derfor kunne gi en bedre og målrettet form for kjemoterapi.

Konklusjon

Det løse bindevevet er et dynamisk vev der bindevevscellene og deres adhesjonsmolekyler har en aktiv rolle i kontroll av interstitielt væsketrykk og dermed interstitielt væskevolum. Farmakologisk modulering av integrinfunksjonen hos forsøksdyr har vist lovende antiinflammatoriske effekter ved akutte inflammasjoner i hud og kan danne utgangspunkt for nye behandlingsstrategier.

LITTERATUR

1. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanism in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993; 73: 1 – 78.
2. Arturson G, Mellander S. Acute changes in capillary filtration and diffusion in experimental burn injury. *Acta Physiol Scand* 1964; 62: 457 – 63.
3. Pitt RM, Parker JC, Jurkovich GJ, Taylor AE, Curreri PW. Analysis of altered capillary pressure and permeability after thermal injury. *J Surg Res* 1987; 42: 693 – 702.
4. Lund T, Wiig H, Reed RK, Aukland K. A new mechanism for oedema generation; strongly negative interstitial fluid pressure causes rapid fluid flow into thermally injured skin. *Acta Physiol Scand* 1987; 129: 433 – 5.
5. Reed RK, Berg A, Rubin K. β 1-integrins and control of interstitial fluid pressure. I: Reed RK, Rubin K, red. *Connective tissue biology, integration and reductionism*. London: Portland Press, 1998: 27 – 40.
6. Hay ED. *Cell biology of extracellular matrix*. New York: Plenum Press, 1991.
7. Raghow R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J* 1994; 8: 823 – 31.
8. Poole AR. Proteoglycans in health and disease, structure and functions. *Biochem J* 1986; 236: 1 – 14.
9. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48: 549 – 54.
10. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and cell signalling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11 – 25.
11. Burridge K, Fath K, Kelly T, Nuckolls G, Turner C. Focal adhesions: transmembrane junctions between the extracellular matrix and the cytoskeleton. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 487 – 525.
12. Miyamoto S, Teramoto H, Coso OA, Gutkind JS, Burbelo PD, Akiyamas SK et al. Integrin function: molecular hierarchies of cytoskeletal and signaling molecules. *J Cell Biol* 1995; 131: 791 – 805.
13. Kolanus W, Seed B. Integrins and inside-out signal transduction: converging signals from PKC and PIP3. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 725 – 31.
14. Martin P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75 – 81.
15. Xu J, Clark RA. A three-dimensional collagen lattice induces protein kinase C-zeta activity: role in α 2 integrin and collagenase mRNA expression. *J Cell Biol* 1997; 136: 473 – 83.

16. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol* 1994; 124: 401 – 4.
17. Guidry C, Grinnell F. Studies on the mechanism of hydrated collagen gel reorganisation by human skin fibroblasts. *J Cell Sci* 1985; 79: 67 – 81.
18. Gullberg D, Tingström A, Thuresson A-C, Olsson L, Terracio L, Borg T et al. β 1-integrin-mediated collagen gel contraction is stimulated by PDGF. *Exp Cell Res* 1990; 186: 264 – 72.
19. Ehrlich HP, Wyler DJ. Fibroblast contraction of collagen lattices in vitro: inhibition by chronic inflammatory cell mediators. *J Cell Physiol* 1983; 116: 345 – 51.
20. Nelson C, Rabb H, Arnaout MA. Genetic cause of leucocyte adhesion molecule deficiency. Abnormal splicing and a missing mutation in a conserved region of CD 18 impair cell surface expression β 2 integrins. *J Biol Chem* 1992; 267: 3351 – 7.
21. Reed RK, Woie K, Rubin K. Integrins and control of interstitial fluid pressure. *News Physiol Sci* 1997; 12: 42 – 8.
22. Reed RK, Rubin K, Wiig H, Rodt SA. Blockade of β 1-integrins in skin causes edema through lowering of interstitial fluid pressure. *Circ Res* 1992; 71: 978 – 83.
23. Bell E, Ivarsson B, Merrill C. Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76: 1274 – 8.
24. Meyer FA. Macromolecular basis of globular protein exclusion and of swelling pressure in loose connective tissue (umbilical cord). *Biochim Biophys Acta* 1983; 755: 388 – 99.
25. Rodt SÅ, Reed RK, Ljungström M, Gustafsson T, Rubin K. The anti-inflammatory agent α -trinositol exerts its edema preventing effect through modulation of β 1 integrin function. *Circ Res* 1994; 75: 942 – 8.
26. Lund T, Reed RK. Alpha-trinositol inhibits edema generation and albumin generation in thermally injured skin. *J Trauma* 1994; 36: 761 – 5.
27. Rodt SÅ, Åhlen K, Berg A, Rubin K, Reed K. A novel physiological function for platelet-derived growth factor BB in rat dermis. *J Physiol (London)* 1996; 495: 193 – 200.
28. Berg A, Ekwall AKH, Rubin K, Stjernschantz J, Reed RK. Effects of PGE₁, PGI₂ and PGF₂ α analogs on collagen gel compaction in vitro and interstitial fluid pressure in vivo. *Am J Physiol* 1998; 274: H663 – 71.
29. Tarnow Å, Jönsson A, Nellgård Å, Cassuto J. Reduced albumin extravasation in experimental rat skin and muscle injury by D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate treatment. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 207 – 12.

30. Berg A, Aas P, Gustafsson T, Reed RK. Effects of α -trinositol on interstitial fluid pressure, oedema generation and albumin extravasation in experimental frostbite in the rat. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1367 – 74.
31. Koller ME, Berg A, Rodt SÅ, Westerberg E, Red RK. α -trinositol prevents increased negativity of interstitial fluid pressure in rat skin and trachea induced by dextran anaphylaxis. *Eur J Pharmacol* 1997; 331: 259 – 66.
32. Woie K, Reed RK. Neurogenic inflammation and lowering of interstitial fluid pressure in rat trachea is inhibited by α -trinositol. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 924 – 8.
33. Claxon A, Morris C, Blake M, Siren B, Halliwell B, Gustafsson T et al. The anti-inflammatory effects of D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation. *Agents Actions* 1990; 29: 68 – 70.
34. Rodt SÅ, Reed RK, Lungström M, Gustafsson T, Rubin K. The anti-inflammatory agent α -trinositol exerts its edema-preventing effects through modulation of β 1 integrin function. *Circ Res* 1994; 75: 942 – 8.
35. Åhlen K, Berg A, Stiger A, Tengholm A, Siegbahn A, Gylfe E et al. Cell interactions with collagen matrices in vivo and in vitro depend on phosphatidyl 3-kinase and free cytoplasmic calcium. *Cell Adhes Commun* 1998; 5: 461 – 73.
36. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283 – 316.
37. Claesson-Welsh L. Platelet-derived growth factor receptor signals. *J Biol Chem* 1994; 269: 32023 – 26.
38. Clark RA, Folkvord JM, Hart CE, Murray MJ, McPherson JM. Platelet isoforms of platelet-derived growth factor stimulate fibroblasts to contract collagen matrices. *J Clin Invest* 1989; 84: 1036 – 40.
39. Heuchel R, Berg A, Tallquist M, Åhlen K, Reed RK, Rubin K et al. Platelet-derived growth factor beta receptor regulates interstitial fluid homeostasis through phosphatidylinositol-3"-kinase signalling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11410 – 5.
40. Stjernschantz J. Prostaglandins as ocular hypotensive agents; development of an analogue for glaucoma treatment. *Adv Prostaglandin Tromboxane Leucot Res* 1995; 23: 63 – 8.
41. Nilsson PA, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 α -1-isopropylester in cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989; 48: 707 – 16.
42. Tharnow Å, Cassuto J, Jonsson A, Rimback G, Hedman C. Postoperative analgesia by D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate in patients undergoing cholecystectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 107 – 10.

43. Jain RK. Barriers to drug delivery in solid tumors. J Cell Sci 1994; 21: 129 – 59.

Publisert: 30. oktober 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. mars 2026.