

Morsalin Maythem Al-Anbary

Karakterisering av ukonvensjonelle T-celler i IBD ved RNA-sekvensering

Masteroppgave i Master i farmasi

Veileder: Ignacio Catalan Serra

Medveileder: Atle van Beelen Granlund

November 2023

Morsalin Maythem Al-Anbary

Karakterisering av ukonvensjonelle T-celler i IBD ved RNA-sekvensering

Masteroppgave i Master i farmasi
Veileder: Ignacio Catalan Serra
Medveileder: Atle van Beelen Granlund
November 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en kompleks kronisk lidelse i mage-tarmkanalen med usikker patofysiologi. IBD omfatter to idiopatiske lidelser; Ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD). Patofysiologi, progresjon og alvorlighetsgraden av UC og CD er fortsatt dårlig forstått, men det antas å være påvirket av genetiske-, miljø-, mikrobielle- og immunologiske faktorer. Det overordnede formålet med denne masteroppgaven er å analysere genuttrykket til ukonvensjonelle T-celler i UC og CD. Genuttrykksanalyse av ukonvensjonelle T-celler inkludert CD8-, MAIT-, iNK- og $\gamma\delta$ -T-celler med V δ 1-, V δ 2- og V δ 3-celler, er med formålet å avdekke hvordan disse påvirker utvikling og forekomst av IBD. Målet er å bidra til økt forståelse av IBD-etologien og den potensielle rollen til ukonvensjonelle T-celler i UC og CD. Genuttrykksanalysen i denne masteroppgaven gir en grundig karakterisering av ukonvensjonelle T-celler. For å kunne trekke konkrete konklusjoner er det nødvendig med funksjonelle oppfølgingsstudier.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex chronic disorder of the gastrointestinal tract with uncertain pathophysiology. IBD includes idiopathic disorders; Ulcerative colitis (UC) and Crohn`s disease (CD). The pathophysiology, progression and severity of UC and CD are still poorly understood, but are believed to be influenced by genetic, environmental, microbial and immunological factors. The overall purpose of this master`s thesis is to analyze the gene expression of unconventional T-cells in UC and CD. Gene expression analysis of unconventional T-cells including CD8-, MAIT-, iNK- and $\gamma\delta$ -T-cells with V δ 1-, V δ 2- and V δ 3-cells, is with the aim of uncovering how these affect the development and occurrence of IBD. The aim of this master`s thesis is to contribute to an increased understanding of IBD etiology and the potential role of unconventional T-cells in UC and CD. The gene expression analysis in this master`s thesis provides a thorough characterization of unconventional T cells. In order to be able to draw concrete conclusions, functional follow-up studies are necessary.

Forord

Kjære veiledere, studieveiledere ved NTNU, IKOM og til alle som har støttet meg gjennom hele prosessen. Det er en stort glede for meg å presentere denne masteroppgaven som markerer slutten på en utfordrende og lærerik reise, som ville vært umulig uten deres veiledning og hjelp.

Først og fremst vil jeg takke mine veiledere, Ignacio Catalan Serra og Atle van Beelen Granlund for deres tålmodighet, støtte og uvurderlige veiledning gjennom hele prosessen.

Jeg vil også takke min studieveileder for støtten og hjelpen under hele studieforløpet, deres råd og veiledning har vært avgjørende for min faglige fremgang.

Sist, men ikke minst vil jeg takke mannen min Ahmed Abbas og min kjære familie for konstante oppmuntring og støtte hele veien, dere har gitt meg inspirasjon gjennom vanskelige og utfordrende dager.

Med denne masteroppgaven avslutter jeg toårig mastergrad i farmasi ved NTNU og, håper på at denne masteroppgaven kan bidra til en bedre og verdifull forståelse av ukonvensjonelle T-celler og deres rolle i IBD. I forhåpning at resultatene kan være med i videre forskning og studier.

Morsalin Maythem Al-Anbary

Innhold

| | |
|---|-----------|
| Sammendrag | 5 |
| Abstract | 6 |
| Forord | 7 |
| Tabeller | 11 |
| Figurer | 11 |
| 1. Bakgrunn | 12 |
| 1.1. Innledning | 12 |
| 1.2. Patofysiologi | 13 |
| 1.2.1. Genetiske faktorer | 14 |
| 1.2.1.1. Epitelbarrieren | 14 |
| 1.2.1.2. NOD2 | 14 |
| 1.2.1.3. Autofagi og ATG16L1 | 15 |
| 1.2.2. Miljøfaktorer | 16 |
| 1.2.3. Mikrobielle faktorer | 16 |
| 1.2.4. Immunologiske faktorer | 16 |
| 1.3. Kliniske symptomer og diagnostikk | 17 |
| 1.4. Terapeutisk behandling | 19 |
| 1.4.1. 5-aminosalisylsyreforbindelser | 19 |
| 1.4.2. Glukokortikoider | 19 |
| 1.4.3. Immunmodulerende legemidler | 20 |
| 1.4.4. Biologiske legemidler | 20 |
| 1.4.4.1. TNF- α -hemmere | 20 |
| 1.4.4.2. Interleukin-12 og IL-23-hemmere | 21 |
| 1.4.5. Selektive signalhemmere | 21 |
| 1.4.6. Kirurgisk behandling | 22 |
| 1.5. Immunsystemet | 23 |
| 1.5.1. Det medfødte immunsystemet | 23 |
| 1.5.2. Det adaptive immunsystemet | 23 |
| 1.5.2.1. Konvensjonelle T-celler | 23 |
| 1.5.2.2. Ukonvensjonelle T-celler | 24 |
| 1.5.2.2.1. $\gamma\delta$ -T-celler | 24 |
| 1.5.2.2.2. MAIT-celler | 25 |
| 1.5.2.2.3. iNK T-celler | 25 |
| 2. Problemstilling | 26 |
| 3. Material og metode | 27 |
| 3.1. Pasientmateriale | 27 |
| 3.2. Flowcytometrisk sortering av PBMC | 27 |
| 3.3. RNA-sekvensering av sorterte PBMC | 28 |
| 3.4. Dataanalyse og statistikk | 28 |
| 3.5. Tolkningsstrategi av resultat | 28 |
| 4. Resultat | 29 |
| 4.1. Innledning | 29 |
| 4.2. CD8 T-celle CD | 31 |
| 4.3. CD8 T-celle UC | 35 |
| 4.4. MAIT-celle CD | 38 |
| 4.5. MAIT-celle UC | 43 |
| 4.6. iNK T-celle CD | 46 |

| | |
|--|------------|
| 4.7. iNK T-celle UC | 49 |
| 4.8. V δ 1 T-celle CD | 52 |
| 4.9. V δ 1 T-celle UC | 55 |
| 4.10. V δ 2 T-celle CD | 59 |
| 4.11. V δ 2 T-celle UC | 62 |
| 4.12. V δ 3 T-celle CD | 65 |
| 4.13. V δ 3 T-celle UC | 68 |
| 5. Diskusjon | 71 |
| 5.1. Diskusjon av resultat | 72 |
| 5.1.1. Diskusjon av CD8 T-celle i CD | 72 |
| 5.1.2. Diskusjon av CD8 T-celle i UC | 75 |
| 5.1.3. Diskusjon av MAIT-celle i CD | 77 |
| 5.1.4. Diskusjon av MAIT-celle i UC | 80 |
| 5.1.5. Diskusjon av iNK T-celle i CD | 81 |
| 5.1.6. Diskusjon av iNK T-celle UC | 83 |
| 5.1.7. Diskusjon av V δ 1 $\gamma\delta$ -T-celle i CD | 85 |
| 5.1.8. Diskusjon av V δ 1 $\gamma\delta$ -T-celle i UC | 87 |
| 5.1.9. Diskusjon av V δ 2 $\gamma\delta$ -T-celle i CD | 88 |
| 5.1.10. Diskusjon av V δ 2 $\gamma\delta$ -T-celle i UC | 90 |
| 5.1.11. Diskusjon av V δ 3 $\gamma\delta$ -T-celle i CD | 91 |
| 5.1.12. Diskusjon av V δ 3 $\gamma\delta$ -T-celle i UC | 93 |
| 5.2. Diskusjon av metode | 94 |
| 5.2.1. Styrker | 94 |
| 5.2.2. Svakheter | 94 |
| 6. Konklusjon | 95 |
| 7. Referanser | 96 |
| Vedlegg | 106 |

Tabeller

| | |
|--|----|
| TABELL 1: KLINISKE SYMPTOMER PÅ UC OG CD (22)..... | 17 |
| TABELL 2: CD8 T-CELLE - CD UTVALGTE GENER..... | 32 |
| TABELL 3: CD8 T-CELLE CD..... | 34 |
| TABELL 4: CD8 T-CELLE - UC UTVALGTE GENER..... | 35 |
| TABELL 5: CD8 T-CELLE UC..... | 37 |
| TABELL 6: MAIT-CELLE - CD UTVALGTE GENER..... | 39 |
| TABELL 7: MAIT-CELLE CD..... | 42 |
| TABELL 8: MAIT-CELLE - UC UTVALGTE GENER..... | 43 |
| TABELL 9: MAIT-CELLE UC..... | 45 |
| TABELL 10: iNK T-CELLE - CD UTVALGTE GENER..... | 46 |
| TABELL 11: iNK T-CELLE CD..... | 48 |
| TABELL 12: iNK T-CELLE - UC UTVALGTE GENER..... | 49 |
| TABELL 13: iNK T-CELLE UC..... | 51 |
| TABELL 14: V δ 1 T-CELLE - CD UTVALGTE GENER..... | 52 |
| TABELL 15: V δ 1 T-CELLE CD..... | 54 |
| TABELL 16: V δ 1 T-CELLE - UC UTVALGTE GENER..... | 55 |
| TABELL 17: V δ 1 T-CELLE UC..... | 58 |
| TABELL 18: V δ 2 T-CELLE - CD UTVALGTE GENER..... | 59 |
| TABELL 19: V δ 2 T-CELLE CD..... | 61 |
| TABELL 20: V δ 2 T-CELLE - UC UTVALGTE GENER..... | 62 |
| TABELL 21: V δ 2 T-CELLE UC..... | 64 |
| TABELL 22: V δ 3 T-CELLE - CD UTVALGTE GENER..... | 65 |
| TABELL 23: V δ 3 T-CELLE CD..... | 67 |
| TABELL 24: V δ 3 T-CELLE - UC UTVALGTE GENER..... | 68 |
| TABELL 25: V δ 3 T-CELLE UC..... | 70 |

Figurer

| | |
|--|----|
| FIGUR 1: IBD PATOGENESE. BILDE HENTET FRA: (7)..... | 13 |
| FIGUR 2: ATG16L1 OG NOD2. BILDE HENTET FRA:(15)..... | 15 |
| FIGUR 3: GRAFISK SAMMENDRAG..... | 30 |

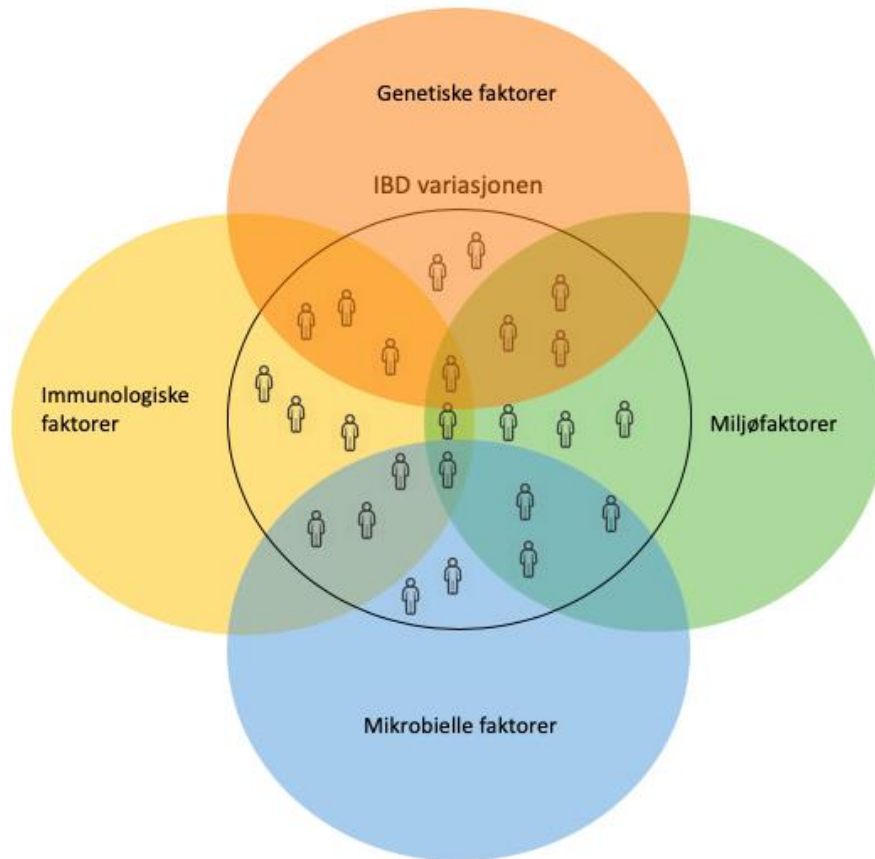
1. Bakgrunn

1.1. Innledning

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en kronisk og tilbakevendende inflammatorisk lidelse som rammer gastrointestinaltraktus (GIT). IBD omfatter to kliniske undersykdommer; Ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD) (1). UC rammer hovedsakelig kolon og rektum, mens CD kan ramme alle deler av GIT fra munn til anus (1). IBD insidens varierer betydelig innenfor de geografiske regionene i Europa, og det er store variasjoner innad i verdensdelen (2). Insidensrate for Norge av UC var 47.4 per 100 000 personår i 2010 og 20.6 per 100 000 personår i 2017. For CD var insidensrate 22.3 per 100 000 personår i 2010 og 13.9 per 100 000 personår i 2017 i Norge. Ifølge studien var insidensrate av IBD stabil fra 2010 til 2017 (3). Mens prevalensen av IBD i Europa er økende og varierer innad de ulike geografiske områdene (2), var prevalensen i Norge i 2017 tilsvarende 0.50% for UC og 0.27% for CD (3). Generelt er både insidens og prevalens av IBD i Norge en av de høyeste verdiene i verden (3). Utvikling av CD hos kvinner er lavere enn hos menn fram til puberteten. Forekomst av UC er like høy hos både kvinner og menn før fylt 45 år, men risikoen øker for menn over 45 år mye mer enn hos kvinner generelt (4).

1.2. Patofysiologi

IBD er en kompleks, multifaktoriell og kronisk tilbakevendende tarmbetennelse. Etiologien av IBD er enda ikke helt forstått, men nyere studier har vist at både genetiske-, miljø-, mikrobielle- og immunologiske faktorer er involvert i patogenesen av IBD (**Figur 1**) (5, 6).



Figur 1: IBD patogenese. Bilde hentet fra: (7).

1.2.1. Genetiske faktorer

Det er flere genetiske faktorer som har en betydningsfull oppgave for å opprettholde og normalisere homeostasen i tarmen. Dette omfatter blant annet en intakt epitelbarriere, nukleotidbindende oligomeriseringsdomeneholdig protein 2 (NOD2), autofagi og autofagi relatert-16 like-1 (ATG16L1) (8).

1.2.1.1. Epitelbarrieren

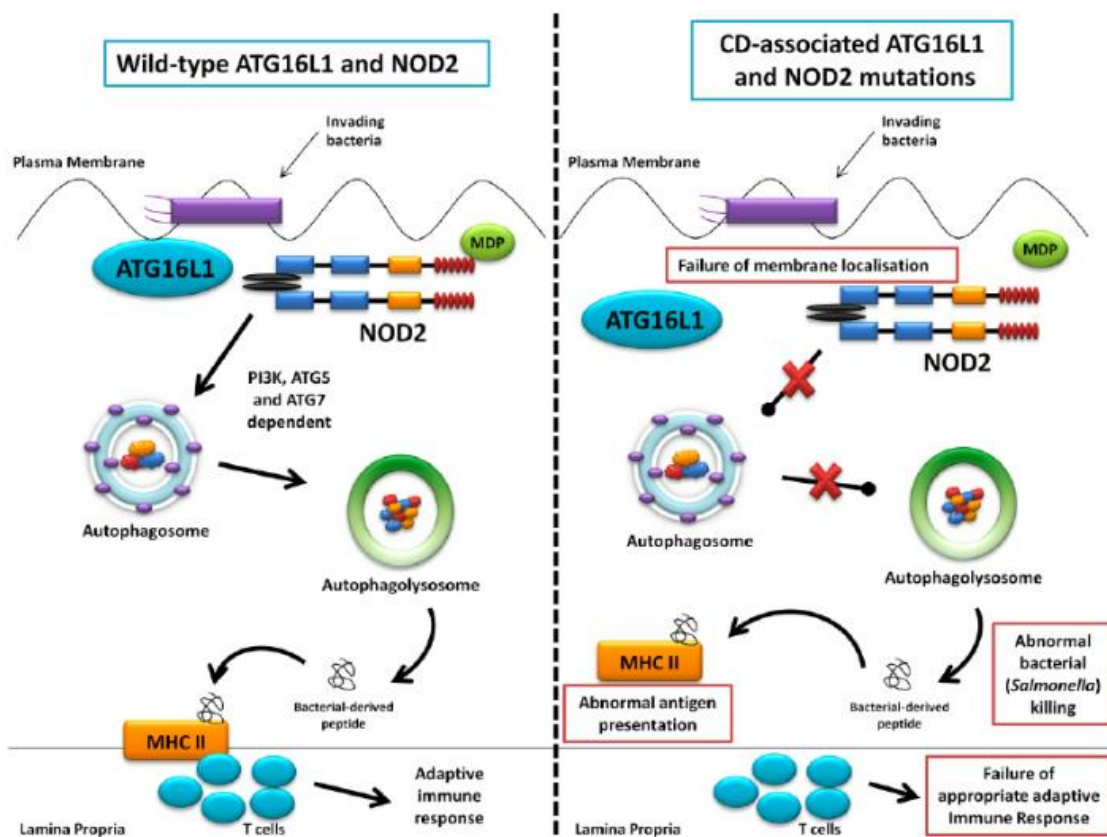
Tarmepitelet består av epitelceller som er bundet sammen med tette celleforbindelser som er integrert med immunceller. Funksjonen til tarmepitelet er å lette næringsabsorpsjon, og fungerer som en fysisk barriere mot tarminnholdet. Tarmepitelet reagerer på signaler som kommer fra tarmflora og immunsystemet (9). Ved redusert antall begerceller og proteiner som produseres av epitelceller kan det føre til abnormaliteter i slimlaget, økt kolonisering- og invasjon av patogener og nedbrytning av epitelbarrieren (9). Fibroblaster er celler som ligger under epitelvevet i lamina propria (LP) med andre epitelceller og har en essensiell rolle i fibrose-prosessen og sårtilheling (9). Nyere studier har vist at fibroblaster er med på å forverre UC (10), på grunn av intracellulær produksjon av immuncelletiltrekkende kjemokiner som CC kjemokinligand-19 (CCL-19), CC kjemokinligand-21 (CCL-21) og interleukin-33 (IL-33) (9).

1.2.1.2. NOD2

Et betydningsfullt protein som spiller en essensiell rolle i utforming av immunsystemet, er NOD2 (11). NOD2 er et medlem av familien NOD-lignende reseptorer (NLR) (12) som gjenkjenner patogener, patogenassosierte molekulære mønstre (PAMPs) og skadeassosierte molekulære mønstre (DAMPs). NOD2 finnes i cytoplasma og aktiverer det medfødte immunforsvaret (11). NOD2 gjenkjenner intracellulære antigener som peptidoglykan, som finnes i celleveggen til både gram-negative- og gram-positive bakterier. NOD2 blir aktivert og fører til utskillelse av pro-inflammatoriske cytokiner som interleukin-12 (IL-12), som igjen aktiverer mitogen-aktivert protein kinase (MAPK)-signalveien (11). Denne signalveien kan regulere ulike signaler som celle-proliferasjon, -differensiering og -overlevelse (13).

1.2.1.3. Autofagi og ATG16L1

Autofagi er en resirkuleringsprosess som involverer nedbrytning av skadelige substanser, intracellulære antigener og patogener i den intracellulære væsken, for å øke motstand mot infeksjoner. Autofagiprosessen aktiveres ved muramyl dipeptid (MDP)-stimulering som fører til innesperring av de intracellulære bakteriene i autofagosomer og som igjen fører til kontroll av infeksjoner (8, 14). Ved innesperring av bakterier i fagosomer aktiverer NOD2 autofaginedbrytningen ved å samhandle med ATG16L1-genet (8, 14), som er avgjørende for regulering av alle autofagiske prosesser. Mutert ATG16L1 kan føre til redusert beskyttelse mot bakterier sammen med mutert NOD2. Polymorfisme forekommer i ATG16L1-genet og kan føre til CD (8, 14). Mutasjoner i avgjørende gener i tarmkanalen fører til ubalanse mellom tarmmikrobiota og slimhinneimmunsystemet (**Figur 2**) (8).



Figur 2: ATG16L1 og NOD2. Bilde hentet fra:(15).

1.2.2. Miljøfaktorer

Hyppigheten av CD har økt betydelig i de mer utviklede landene de siste 50 årene, der miljøfaktorer kan ha en avgjørende rolle i patogenesen av IBD. Kosthold er en faktor som kan påvirke utviklingen av IBD hos mennesker. Inntak av frukt og grønnsaker kan redusere risikoen for CD, mens inntak av fett og sukkerholdig mat kan forverre utviklingen av CD (8). Mat med høyt sukkerinnhold og tilsetningsstoffer er anerkjente risikofaktorer som fremmer tarmbetennelse, ved å forstyrre barrierefunksjonen i tarmen (8). Røyking er en sykdomsspesifikk faktor som forverrer CD da den har en svekkende og hemmende effekt på autofagi (13). Mangel på D-vitamin kan være en konsekvens av sykdommen og kan bidra til sensitivisering av immunfunksjon (16). Medikamentell behandling med antibiotika og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er ofte knyttet til utbrudd og utvikling av IBD (16). Ved bruk av NSAIDs kan tarmens immunsystem forstyrres, noe som øker risikoen for betennelse, reaktivering av inaktivert sykdom og gastrointestinale (GI) komplikasjoner (17). Antibiotikabehandling kan påvirke tarmfloraen, som igjen kan modulere tarmens immunrespons (16). Flere miljøfaktorer er identifisert og er viktig for sykdomsutviklingen av IBD, men det er fortsatt utfordrende å utforske mekanismestudier av hvordan disse miljøfaktorene påvirker IBD-sykdomsforløpet (8).

1.2.3. Mikrobielle faktorer

Tarmens normalflora og patogene mikroorganismer er en avgjørende miljøfaktor i utvikling eller forverring av IBD, spesielt når pasienten har en unormal immunrespons på disse mikroorganismene (8). Ved unormal immunrespons gjenkjennes og oppdages ikke-patogene mikroorganismer gjennom patogengjenkjenningsreseptorer (PRR). Dette fører til aktivering av det medfødte immunsystemet, produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner og kjemokiner (8). Dette igjen, kan bidra til utvikling av tarmbetennelsen, kolonisering av spesifikke patogene mikrober og skade på tarmslimhinnen (8, 18). Tarmmikroorganismer som bakterier, sopp og virus er med i utvikling av IBD, ved å forstyrre tarmens homeostase, øke tarmpermeabiliteten og aktivere immunrespons (18).

Dysbiose er en ubalanse eller forstyrrelse i tarmmikrobiomet, der det er en reduksjon i de normale variasjonene av gunstige mikrober, og en økning i patogene mikrober. Flere studier antyder at dysbiose har en rolle i utvikling og forverring av IBD. Ved en slik ubalanse kan inflammatoriske responser aktiveres, og svekkelse av tarmslimhinnen forekommer (18). Hvordan og hvorvidt disse mikroorganismene kan påvirke mottakelighet, utvikling, alvorlighetsgrad av IBD er ikke fullt forstått (7), samt at det er vanskelig å peke på en absolutt sikker årsak og virkningsforholdet mellom tarmmikrobiota og IBD (8)

1.2.4. Immunologiske faktorer

Den immunologiske dysreguleringen ved IBD er preget av epitelskade i tarmene, som fører til unormal slimproduksjon og defekt i reparasjonsprosessene. Betennelsen utvikles og drives av tarmfloraen og andre celler i LP, noe som medfører svikt i immunreguleringen (8). Dette fører til ukontrollert inflammatorisk respons, og de aktiverte cellene i LP produserer pro-inflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor (TNF), interleukin-1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ) og andre cytokiner (8).

1.3. Kliniske symptomer og diagnostikk

For å kunne diagnostisere IBD må de kliniske symptomene på sykdommen undersøkes. De kliniske symptomene for UC og CD kan leses i Tabell 1. IBD-symptomer avhenger av ulike faktorer som omfang, alvorlighetsgrad og lokalisering av inflammasjon (19, 20). Hovedsymptomet på UC er blod i avføring og forekommer hos 95% av pasienter med aktiv sykdom. Akutt tømingsbehov, smerter i forbindelse med avføring og alvorlig obstipasjon er de klassiske symptomene ved rektal involvering ved UC. Kronisk diaré, nattlig avføring og kramper i magen er typisk for omfattende UC (19, 20). Pasienter som har CD, har ofte UC-lignende kliniske fenotyper (113). Blod, slim eller mucopurulent kan ses i avføringen hos 40-50% av pasienter med CD, men sjeldnere hos pasienter med UC (113). Systemiske symptomer som feber, takykardi og vekttap forekommer ofte ved alvorlig og omfattende sykdom ved UC og enda hyppigere ved CD (20, 21).

| UC | CD |
|--------------------------|--------------------------|
| - Diaré | - Diaré |
| - Magesmerter og kramper | - Magesmerter og kramper |
| - Vekttap | - Vekttap |
| - Tretthet | - Tretthet |
| - Feber | - Feber |
| - Rektale smerter | - Blod i avføring |
| - Avføringstrang | - Sår i munnen |
| - Rektal blødning | - Redusert matlyst |

Tabell 1: Kliniske symptomer på UC og CD (22).

For å diagnostisere UC og CD må klinikere utelukke andre mulige årsaker til symptomene, ved å benytte ulike tester som bekrefter eller avkrefter UC og CD (22).

Diagnostiske tester ved CD

Det finnes ingen spesifikke undersøkelser for å diagnostisere CD, men for å kunne sette en diagnose må en kombinasjon av laboratoriske undersøkelser benyttes. Disse testene inkluderer laboratoriske tester med blodprøver og avføringsprøver. Blodprøver blir tatt for å sjekke om pasienten har anemi eller tegn på infeksjon. Klinikeren gjennomfører disse testene for å sjekke nivåer av betennelse, leverfunksjon, inaktive infeksjoner eller immunitet mot infeksjoner. Ved hjelp av avføringsprøver kan man undersøke blodet i avføringen og infeksjonsfremkallende bakterier eller parasitter (22).

Andre prosedyrer blir gjennomført for å sette en sikker diagnose etter positive blod- og avføringsprøver. Undersøkelse av kolon blir gjennomført ved hjelp av koloskopi og viser ansamlinger av betennesceller kalt granulomer, som gir tegn på sykdommen CD. Computertomografi (CT) er en type røntgenundersøkelse som gjøres av hele tarmen for å kunne bedre se tynntarmen og vev utenfor tarmen. Magnetisk resonansavbildning (MRI) benyttes for å se organer og vev, og utføres for å sjekke sykdomsstatus eller progresjon av sykdommen. For kapselendoskopi svelger pasienten en kapsel med et kamera, dette kameraet tar bilder av tynntarmen og viser om det er tegn til CD. Ved unormaliteter i tarmen blir ballongassistert enteroskopi benyttet for å undersøke dypere inn i tynntarmen (22).

Diagnostiske tester ved UC

For å sikkert kunne diagnostisere UC bør endoskopiske prosedyrer med vevsbiopsier benyttes. Diagnose av UC kan bekreftes ved å gjennomgå en eller flere tester og prosedyrer. På lik linje med diagnose av CD blir blodprøver og avføringsprøver tatt for å undersøke tegn på infeksjon eller betennelse. Endoskopiske prosedyrer som koloskopi blir gjennomført av hele tykktarmen med vevsprøver for laboratorieanalyser. Vevsbiopsi er nødvendig for å kunne stille diagnosen UC. For å kunne diagnostisere UC kan fleksibel sigmoidoskopi benyttes for å undersøke endetarmen og sigmoidkolon.

Bildebehandlingsprosedyrer som røntgen kan benyttes for å kunne utelukke alvorlige komplikasjoner, slik som megakolon eller perforert tarm. CT-skanning blir gjennomført av bekkenet eller magen ved mistanke om komplikasjon av UC. CT-skanning kan også vise betent område av tykktarmen. CT-artrografi og MR-artrografi kan benyttes for å utelukke betennelse i tynntarmen på en sikker måte (22).

1.4. Terapeutisk behandling

IBD kan behandles med ulike farmakologiske intervensjoner som 5-aminosalisylysyre (5-ASA), glukokortikoider (GK), immunmodulatorer, biologiske legemidler, selektive signalhemmere og kirurgi for å oppnå symptomkontroll (23). Ulike medikamentelle behandlinger kan være effektive mot UC og CD, men er samtidig avhengig av alvorlighetsgrad, bivirkninger og komplikasjoner. Formålet med terapi hos pasienter med UC og CD er å øke livskvaliteten ved å redusere betennelsen som utløser symptomer og gi en langvarig remisjon (23, 24).

1.4.1. 5-aminosalisylysyreforbindelser

5-ASA er en terapeutisk aktiv substans mot IBD, virker anti-inflammatorisk lokalt i tarmmucosa og består av balsalazid, mesalazin, olsalazin og sulfasalazin (23, 25). Oral 5-ASA og sulfasalazin har god dokumentert effekt ved UC. Terapeutiske effekten av 5-ASA hos CD pasienter er kontroversiell og orale 5-ASA preparater har ikke vist signifikant fordel for å opprettholde remisjon hos pasienter med CD (23).

Virkningsmekanisme

5-ASA induserer regulatoriske T-celler (T-regs) i tykktarmen og aktiverer transformasjons vekstfaktor- β (TGF- β) (23).

Bivirkninger

Bivirkninger som kan forekomme ved bruk av 5-ASA er diaré, hodepine, kvalme og magesmerter, som er relativt milde bivirkninger. Noen bivirkninger som kan forekomme ved bruk av Sulfasalazin er derimot mer alvorlige, som infertilitet, hemolytisk anemi og granulocytose (23).

1.4.2. Glukokortikoider

Systemiske GK er en viktig del av IBD-behandlingen, for å indusere remisjon ved forverring eller tilbakefall. GK-medikamenter benyttes av UC pasienter som ikke har respondert på Mesalazin innen 2-4 uker. Pasienter med mild til moderat CD kan bruke GK, spesielt pasienter med omfattende sykdom. Andregenerasjons oralesteroider, som Budesonid, har bedre sikkerhets- og toleranseprofil enn de konvensjonelle GK. Budesonid-kapsler begrenser frigjøring av virkestoffet i distale ileum og frigjør innholdet i hele kolon. Lokal medisinerer med GK reduserer systemiske bivirkninger og fører til bedre lokal effekt i tarmen (23).

Virkningsmekanisme

GK virker i cellekjernen ved å samhandle med spesifikke pro-inflammatoriske transkripsjonsfaktorer for å hemme transkripsjonen av inflammatoriske gener, og dermed regulering av anti-inflammatoriske gener (23).

Bivirkninger

Bivirkninger som kan forekomme ved bruk av GK er blant annet diabetes mellitus, hypertensjon og beinskjørhet (23).

1.4.3. Immunmodulerende legemidler

Immunmodulerende medikamenter modifierer immunsystemet ved å øke eller redusere immunresponsen (26). Denne legemiddelgruppen er viktig for IBD-pasienter og består av purinanaloger og metotreksat (MTX). Azatioprin (AZA) har en gunstig terapeutisk effekt på CD og UC, noe som bidrar til å redusere sykehusinnleggelser og inngrepsrater for IBD-pasienter. MTX-behandlingen har vist seg å ha klinisk effekt på pasienter med CD, men ikke pasienter med UC (23).

Virkningsmekanisme

Under sykdomsutviklingen er inflammasjonen progressiv og aktiv, hvor de aktiverte T-lymfocytter infiltrerer den inflammatoriske tarmslimhinnen. Purinanaloger består av AZA, 6-merkaptopurin (MP) og 6-tioguanin (TG), disse kontrollerer betennelsen i tarmen ved å hemme proliferasjon og aktivering av T-lymfocytter. Lavdose MTX kan hemme flere enzymfunksjoner relatert til DNA-syntese og nedregulerer en rekke inflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-2, IL-6 og IL-8. Dette fører til hemmende effekt på T-lymfocytter og den inflammatoriske responsen (23).

Bivirkninger

MTX kan føre til bivirkninger som tretthet, kvalme, oppkast, lungebetennelse og alvorlig utslett (23). Purinanaloger har flere alvorlige bivirkninger som fremkommer innen tre måneder etter behandling, som beinmargsdepresjon, leverskade og GI-intoleranse (23).

1.4.4. Biologiske legemidler

Biologiske medikamenter er en legemiddelgruppe som inneholder virkestoff som er framstilt av levende organismer (27). Biologiske legemiddelgruppen består av pro-inflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor- α (TNF- α), IL-12 og IL-23, og har en avgjørende rolle i patogenesen av IBD (23).

1.4.4.1. TNF- α -hemmere

TNF- α er et pro-inflammatorisk cytokin, som har en betydningsfull oppgave ved inflammasjon, apoptose, spredning og invasjon av celler (23). Infliximab og Adalimumab er eksempler på TNF- α -hemmere og virker ved å hemme spesifikt TNF-effekten på de cellemembranbundne TNF-reseptorene (28). Infliximab benyttes til behandling av pasienter som ikke tåler eller ikke reagerer godt på GK, immunmodulerende legemidler og er steroidavhengige. Infliximab har vist god effekt og er sikker i terapi av både CD og UC. Uansett er det opptil 40% av pasientene som ikke responderer på TNF- α -hemmere og mellom 23-46% av pasientene opplever tap av respons etter ett år med behandling. Remisjon kan oppnås ved langvarig doseøkning, kortere intervaller mellom infusjoner eller kombinasjonsbehandling. TNF- α -hemmer er et doserelatert terapeutisk legemiddel og derfor må målinger av serum- og antistoff-konsentrasjon monitoreres før ny infusjon (23).

Virkningsmekanisme

TNF- α -hemmer er et monoklonalt antistoff og har en terapeutisk effekt ved å hemme virkningen av TNF- α . Det fører til motvirkning av TNF- α -effekten og dermed redusert betennelses- og immunrespons (23).

Bivirkninger

TNF- α -hemmer er generelt godt tolerert og de vanligste bivirkninger som kan forekomme hos mer enn 10% av pasientene er hodepine, utslett, anemi, øvre luftveisinfeksjoner, kvalme, diaré og magesmerter (29).

1.4.4.2. Interleukin-12 og IL-23-hemmere

IL-12 og IL-23 er pro-inflammatoriske cytokiner som blir produsert av antigenpresenterende celler (APC), involvert i inflammatoriske prosesser og kan føre til tarmbetennelse. Disse cytokinene er involvert i patofysiologiske prosesser ved IBD og fører til induksjon og vedlikehold av tarmbetennelse, og er assosiert i fremkomst av CD (23).

Virkningsmekanisme

IL-12 er sammensatt av p35- og p40-underenhetene, og IL-23 er sammensatt av p40- og p19-underenhetene. Ustekinumab er et humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg til p40-underenheten på IL-12 og IL-23, for å hemme binding av IL-12 og IL-23 til IL-12 reseptoren på T-celler og NK-celler. Denne hemmingen fører til redusert tarmbetennelse og cytokinaktivitet på T-celler og NK-celler. Ustekinumab er godkjent for behandling av moderat til alvorlig CD og UC (23).

Bivirkninger

Bivirkningene som kan forekomme er økt infeksjonsfare og malignitetsutvikling. Kortvarig bruk av Ustekinumab er anbefalt og forsiktighet må utvises (30).

1.4.5. Selektive signalhemmere

Selektive signalhemmere er små molekyler som administreres oralt og kan passere gjennom cellemembranen for å nå spesifikke intracellulære mål (31, 32). Tofacitinib er en oral Janus kinase (JAK)-hemmer som hemmer JAK1 og JAK3, og brukes ved moderat til alvorlig UC (23, 32).

Virkningsmekanisme

JAK-hemmere er selektive immunsuppressive medikamenter som hemmer flere signalveier. JAK-kinasefamilien er en stor familie som består av JAK1, JAK2, JAK3 og tyrosinkinase 2 (TYK2). JAK-kinaser aktiverer ulike enzymer med intracellulære oppgaver for å øke inflammasjonsprosesser som fører til betennelse. Hemming av de enzymene som blir aktivert av JAK kan redusere inflammasjonsprosesser og føre til mindre betennelse (23, 32).

Bivirkninger

Ved langtidsbruk av Tofacitinib kan *herpes zoster*-virusinfeksjon og trombose forekomme som bivirkninger (23, 32).

1.4.6. Kirurgisk behandling

Kirurgi er et viktig middel i IBD-behandlingen, i samråd med vanlig medikamentell terapi. Indikasjon for kirurgi er absolutt hos UC-pasienter hovedsakelig ved komplisert massiv blødning, tarmperforering, kreft og sterkt mistenkt kreft. Kirurgi kan også gjennomføres ved alvorlig UC, der pasienten ikke reagerer aktivt på det medisinske legemidler. For pasienter med toksisk megakolon som ikke responderer på medisinsk behandling, er kirurgisk inngrep indusert. Kirurgi kan være løsningen når den medisinske behandlingseffekten er dårlig eller legemiddelbivirkninger har påvirket pasientens livskvalitet (23). Hos CD-pasienter som har lokalisert ileo-coecalis, ikke responderer på behandling eller har fått tilbakefall etter medikamentell behandling, er kirurgisk inngrep foretrukket fremfor legemiddelbehandling (23).

Kirurgiske prosedyrer

Det finnes ulike typer kirurgiske inngrep for pasienter med UC og CD, og er avhengig av komplikasjon, alvorlighetsgrad, medikamentell respons, bivirkninger og symptomer (33). For CD finnes det eksempelvis små-tarm-kirurgi der deler av tynntarmen fjernes på grunn av obstruksjon eller alvorlig skade. Subtotal kolektomi er å fjerne hele eller deler av tykktarmen, strikturoplasti innebærer å utvide tynntarmen i områder der det er vanskelig å passere avføring, proktokolektomi og ileostomi innebærer å fjerne hele tykktarmen og endetarmen (34). De vanligste kirurgiske inngrepene for både UC som CD er kolektomi eller subtotal kolektomi, proktokolektomi, ileal pouch-anal anastomose (IPAA), strikturoplasti og perianal kirurgi for behandling av perianale komplikasjoner. IPAA er en prosedyre der endetarmen blir bevart og reservoar opprettes i slutten av tynntarmen. (34).

Bivirkninger

Bivirkninger som kan forekomme er avhengig av inngreps type, omfang og individuelle faktorer. De vanligste bivirkningene og komplikasjonene som kan forekomme er infeksjoner i inngrepsstedet eller andre områder i kroppen, arrdannelse, tarmobstruksjon og smerter (33).

1.5. Immunsystemet

Immunsystemet er kroppens forsvar mot skadelige mikroorganismer og består av spesialiserte celler, organer og proteiner som beskytter kroppen mot bakterier, sopp, virus og parasitter (35, 36). Immunsystemet kan kategoriseres i to hoveddeler, det medfødte- og det adaptive immunsystemet. Det adaptive immunsystemet kan ytterligere deles inn i konvensjonelle- og ukonvensjonelle T-celler. Ukonvensjonelle T-celler består av tre distinkte celletyper som gamma-delta ($\gamma\delta$ -T-celler), mukosal-assosiert invariante T-celler (MAIT-celler) og invariante naturlige drepe T-celler (iNK). IBD-patogenese involverer dysregulert immunrespons mot GI-mikroorganismer hos genetiske sårbare individer (37), samt er ukonvensjonelle T-celler involvert i patogenesen, men den nøyaktige virkningsmekanismen er ennå ikke fullt forstått (38).

1.5.1. Det medfødte immunsystemet

Det medfødte immunsystemet er uspesifikk og gir ikke langvarig immunitet, men er essensielt for rask eliminering av patogene mikroorganismer. Dette immunsystemet er sammensatt av anatomiske barrierer i form av reseptorer som oppdager uønskede mikroorganismer, og immunceller som nøytrofiler, dendrittiske celler (DC), monocytter, makrofager og naturlige drepeceller (NK) (37). APC-er fanger og registrerer antigener via PRR, og er essensiell for å initiere og modulere T-celle-responsen (37). B-celler er en del av det medfødte immunsystemet, og har ulike funksjoner som antistoffproduksjon, antigenpresentasjon, cytokingenerering og differensiering til plasmaceller i tarmen. Immunoglobulin A (IgA) er et antistoff som er avgjørende for slimhinneimmunitet og produseres av B-celler, samt produserer regulatoriske B-celler IL-10. Interleukinet genererer Treg-celler og forhindrer utvikling av autoimmune sykdommer (37).

1.5.2. Det adaptive immunsystemet

I motsetning til det medfødte immunsystemet, utvikler det adaptive immunsystemet spesifikk respons på antigener. Antigener blir presentert til det adaptive immunsystemet av DC, makrofager og B-celler, noe som induserer modning og utvikling av immunceller. Dette fører til aktivering av T-celler som differensieres til Th-1, Th-2 og Th-17. Th-1 rydder opp de intracellulære patogener, Th-2 responderer på parasitt- og allergen-aktivitet og Th-17 reagerer på ekstracellulære bakterier og sopp (37).

1.5.2.1. Konvensjonelle T-celler

Konvensjonelle T-celler er kjent som $\alpha\beta$ -T-celler og utgjør en stor del av det adaptive immunsystemet. De konvensjonelle T-cellene er essensiell for den adaptive immunresponsen, ved å gjenkjenne- og bekjempe patogener og fremmede substanser. Konvensjonelle T-celler har T-cellerreseptorer (TCR) som gjenkjenner antigener og peptider presentert på overflaten av APC-er ved hjelp av histokompatibilitetskompleks (MHC)-molekyler. Aktivering av konvensjonelle T-celler krever antigener presentert av MHC-molekyler. CD8-T-celler gjenkjenner antigener som blir presentert av MHC-I molekyler og CD4-T-celler gjenkjenner antigener presentert av MHC-II molekyler. CD8-T-celler dreper infiserte celler direkte og CD4-T-celler hjelper til med å koordinere immunforsvaret ved å aktivere B-celler (39).

Den potensielle virkningsmekanismen for den adaptive immunresponsen mot mikrober og betennelse involverer CD8-T-celler. Begerceller i epitelslimhinnen produserer mange antibakterielle peptider, og makrofager og DC-er tar opp disse fra lumen. Disse antigene blir presentert til naive T-celler, som blir omdannet til regulatoriske CD8-T-celler. Disse regulatoriske cellene produserer IL-10, TGF- β og er viktig for lumen homeostase (40). CD8-T-celler differensieres til forskjellige undergrupper, inkludert cytotoksiske T-celler (Tc1), Tc2, Tc9, Tc17 og Tc22. Disse cytotoksiske T-cellene produserer ulike cytokiner i henhold til deres fenotype, for å beskytte mot fremmede mikroorganismer (40).

1.5.2.2. Ukonvensjonelle T-celler

Ukonvensjonelle T-celler skiller seg fra de konvensjonelle T-celler når det gjelder TCR-er og funksjoner. Disse cellene utgjør en mindre del av T-cellepopulasjonen, men har avgjørende og uvanlige roller i immunsystemet. Ukonvensjonelle T-celler har unike TCR-er som ikke finnes på de konvensjonelle T-cellene, noe som gjør at de er i stand til å gjenkjenne spesifikke antigener. Disse cellene reagerer uavhengig av MHC-molekyler, er i stand til å gjenkjenne andre immunceller, angripe fremmede mikroorganismer og befinner seg i ulike vev med forskjellige funksjoner. Ukonvensjonelle T-celler består av $\gamma\delta$ -T-celler, MAIT-celler og iNK T-celler. $\gamma\delta$ -T-celler bekjemper infeksjoner og overvåker kreftceller (39, 41), MAIT-celler er essensiell for beskyttelse av slimhinner i kroppen, og iNK T-celler har en viktig immunregulerende funksjon som kan påvirke andre immunceller (41).

1.5.2.2.1. $\gamma\delta$ -T-celler

$\gamma\delta$ -T-celler utgjør en liten del av lymfocytene som sirkulerer i blodet, perifere organer, og befinner seg hovedsakelig i epitelcellene. De anses som sentrale celler i forsvarslinjen mot invasive patogener i epitelcellene, og opprettholder homeostasen i immunresponsen. $\gamma\delta$ -T-celler kan deles inn i to hovedpopulasjoner basert på uttrykket av TCR-er; V δ 1 og V δ 2. V δ 1 er den dominerende epitelcelletypen og har egenskaper knyttet til bevegelse og migrasjon til slimhinnene. Den spiller en avgjørende rolle i epitelregenerering. V δ 2, også kjent som V γ 9V δ 2, er et dominerende undergruppen i perifert blod. V δ 2 har en naturlig cytotoksisk kapasitet og antistoffmediert aktivitet (38). Nylig har en tredje undergruppe, V δ 3, blitt oppdaget i tarmens slimhinner. V δ 3 utgjør omtrent 0.2% av T-cellene i perifert blod og kan enda være mer vanlig i leveren (38). Aktivering av V δ 3 kan føre til frigjøring av visse cytokiner som induserer modning av DC-er, inkludert IFN- γ , TNF- α , IL-4 og IL-17 (42). Nylige data har vist at $\gamma\delta$ -T-celleundergruppene reguleres lokalt av tarmepitelet i tykktarmen (38).

$\gamma\delta$ -T-celler har ulike oppgaver, inkludert cytotoxicitet, regulering av immunrespons og vevsreparasjon. De har kapasitet til å ødelegge infiserte celler og kreftceller ved å frigjøre granzyme B, og pore-dannende stoffer som for eksempel perforin, noe som gjør at de kan merke og fagocyttere infiserte celler direkte (38).

$\gamma\delta$ -T-celler har evnen til å skille pro-inflammatoriske cytokiner, som IFN- γ og TNF- α av Th1-typen. Dette er avgjørende for å kontrollere intracellulære mikrober og aktiverer immunresponsen lokalt, noe som forsterker immunforsvarets respons mot infeksjoner ved å aktivere makrofager og NK-celler (38).

$\gamma\delta$ -T-celler stimulerer og regulerer både det medfødte og adaptive immunsystemet, ved å produsere immunsuppressive cytokiner som TGF- β , IL-10 og regulere aktiviteten av $\alpha\beta$ -T-celler som undertrykker proliferasjon av CD4-T-celler (38).

$\gamma\delta$ -T-celler kan bearbeide og presentere antigener fra infiserte celler og virus til immunceller som $\alpha\beta$ -T-celler. Samt kan $\gamma\delta$ -T-celler fremme epitelial regenerering og sårheling ved å produsere insulin vekstfaktor-1 (IGF-1) (38).

1.5.2.2.2. MAIT-celler

MAIT-celler skiller seg fra konvensjonelle T-celler og gjenkjenner mikrobielle mønstre avledet fra vitamin B-baserte metabolitter. De finnes i høye konsentrasjoner i blod, vev, og særlig i tarmen. Disse cellene antas å fungere som en bro mellom det medfødte- og adaptive immunsystemet, selv om deres funksjon ikke er fullstendig forstått. MAIT-celler reagerer på ulike bakterier via MHC-relatert protein 1 (MR1) og spiller en avgjørende rolle i beskyttelsen mot patogene mikroorganismer. Ved aktivering av MAIT-celler produseres INF- γ , TNF og IL-17 for å kontrollere infeksjoner (37).

1.5.2.2.3. iNK T-celler

iNK T-celler er ukonvensjonelle T-celler som spiller en viktig rolle i gjenkjenning og respons på visse typer bakterier, parasitter og sopp. iNK T-celler har to distinkte aktiveringsveier; en som involverer selvantigen og en som involverer et eksogent antigen. Dette styrer responsen på ulike typer bakterielle utfordringer. I den første prosessen gjenkjenner iNK T-celler antigenet selv, og dette fører til reaktivitet og immunrespons mot glykolipider som noen av disse mikroorganismer uttrykker i celleveggen. Infeksjon med lipopolysakaridholdige bakterier, som *Salmonella typhimurium*, fører til produksjon av IFN- γ fra iNK T-celler. Den andre prosessen innebærer presentasjon av et eksogent antigen, der en mikrobiell ligand aktiverer DC-er for å produsere IL-12. Dette cytokinet aktiverer iNK T-celler for å produsere IFN- γ (39).

iNK T-celler kan raskt utvikle seg til effektorceller og produsere mange cytokiner innen noen få minutter etter antigenpresentasjon. Videre kan iNK T-celler fungere som naturlige adjuvanter for å aktivere DC-er, for å øke ekspresjonen av de kostimulerende molekylene CD80 og CD86, samt produsere IL-12. Dette resulterer i en økt presentasjon av antigen til adaptive T-celler via MHC-molekyler, aktivering av NK-celler og økt respons fra B-celler. Dette fremmer aktivering av både det medfødte- og adaptive immunsystemet, og forbedrer dermed beskyttelsen mot infeksjoner og kreft (43).

2. Problemstilling

Formålet med denne masteroppgaven er å analysere genuttrykket til ukonvensjonelle T-celler i UC og CD med formålet å forstå hvordan disse cellene potensielt kan påvirke utviklingen og forekomsten av sykdommen. Prosjektet vil derfor innebære analyse og fortolkning av RNA-sekvensdata til ukonvensjonelle T-celler, noe som vil bidra til økt innsikt av potensiell dysregulering av ulike gener og signalveier i disse cellene.

3. Material og metode

3.1. Pasientmateriale

Alle studieobjektene ble inkludert prospektivt blant personer henvist til koloskopi ved poliklinikken på avdelingen for gastroenterologi og hepatologi ved St. Olavs Universitetssykehus i Trondheim, samt sykehusene i Levanger, Kristiansund og Molde i Helse Midt-Norge i perioden mellom 2013 og 2022. De innsamlede biologiske prøvene ble fortløpende lagret og klassifisert i en etablert IBD-tverrsnitt biobank ved Norges teknisk-naturvitenskapelig universitet (NTNU) i Trondheim. Diagnosen IBD ble vurdert i samsvar med de vanlige kliniske, radiologiske, endoskopiske og histologiske kriteriene. Klinisk informasjon og sykdomsgrad ble registrert ved inkludering, og alvorlighetsgraden av UC og CD ble bestemt ved hjelp av Mayo kliniske poengsum for UC og Harvey-Brandshaw Indeks (HBI) for CD (44, 45, 46).

Pasientkarakteristikker, inkludert kjønn, alder, nåværende medisiner, Montreal-klassifikasjon-fenotype (47) og biomarkører, som C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin (FeCal) (48), ble registrert. Friske kontroller (FK) var friske frivillige og pasienter med milde GI-symptomer, der standard diagnostiske prosedyrer ikke viste signifikant sykdom. Eksklusjonskriterier inkluderte alder under 18 år, usikker IBD-diagnose etter oppfølging, uklassifisert IBD og et lavt antall levedyktige perifere mononukleære blodceller (PBMC) etter opptining av prøve for flowcytometri-analysen. Ethiske godkjenninger ble innhentet fra region Midt-Norge for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (referansenummer 5.2007.910 og 2013/2013 REKmidt), og alle pasienter ga skriftlig informert samtykke.

Hepariniserte venøse blodprøver ble samlet fra studieobjektene for å isolere PBMC-er, ved hjelp av en PBMC-isolasjonsprotokoll. Denne protokollen inkluderer isolasjon, vasking, telling og nedfrysing av cellene. PBMC-er ble først isolert fra heparinisert venøst blod ved sentrifugering (800x g i 20 minutter ved romtemperatur) på et Lymphoprep-mononukleært celleseparasjonsmedium. PBMC-ene ble deretter kryokonservert i flytende nitrogen med humant AB+-serum og 10% dimetylsulfoksid (DMSO) så lenge det var nødvendig. Serum fra alle forsøkspersoner ble lagret ved -80 °C i flytende nitrogen (49).

3.2. Flowcytometrisk sortering av PBMC

For å utføre flowcytometri ble PBMC-ene farget med antistoffer i 20 minutter i mørket ved 4°C i fosfatbufret saltvann (PBS) med 2 nM EDTA (FACS-buffer), deretter vasket to ganger med FACS-buffer før de ble resuspendert i 100 µL FACS buffer (50). Prøvene ble deretter sortert i seks ulike populasjoner; CD8-, MAIT-, iNK-, Vδ1-, Vδ2- og Vδ3-celler, ved hjelp av en BD-influks-cellesorterer og bruk av automatisk kompensasjon.

Resultatdelen fra flowcytometri spesifiserer antall forsøkspersoner inkludert i hver analyse. Totalt ble 185 individer inkludert i analysen, av de 106 kvinner og 78 menn, med 149 IBD-pasienter (84 med UC og 65 med CD) og FK. For å definere aktiv sykdom ble et FeCal-nivå på >100 g/mg brukt som en indikator på sykdomsaktivitet. Av disse prøvene ble 12 pasienter valgt for T-celle RNA-sekvensanalyse; fire UC-pasienter, fire CD-pasienter og fire FK. Inklusjonskriteriene var at pasientene ikke skulle være under aktiv medisiner, at komplett klinisk informasjon var tilgjengelig, kjønnsbalanse, tilstrekkelig antall celler for analyse og en alder mellom 35 og 45 år. Totalt ble seks celletyper sortert og deretter analysert ved hjelp av RNA-sekvensering; CD8 T-celler

(500 celler), MAIT T-celler (500 celler), iNK T-celler (500 celler), V δ 1 T-celler (500 celler), V δ 2 T-celler (500 celler) og V δ 3 T-celler (500 celler).

3.3. RNA-sekvensering av sorterte PBMC

RNA ble isolert, og cDNA-biblioteker for RNA-Seq-analyse ble forberedt ved å følge SMARTSeq v2 protokoll (51), med bruk av Illumina Nextera XT Kit (Illumina, San Diego, CA, USA). Før sekvensering ble lengde-distribusjonen i hvert cDNA-bibliotek vurdert ved hjelp av DNA High Sensitivity Reagent Kit på en Perkin Elmer Labchip (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA). Prøvene ble sekvensert på en HiSeq 4000 (paired end, 2*151bp, Illumina, San Diego, CA, USA). Sekvenseringsresultat ble analysert ved å bli justert til GRCh38 i Star aligner (52). FeatureCounts (53) ble brukt til å anslå antall counts per gen basert på GENCODE v29 gen-annotering (54) og la grunnlaget for videre analyse.

3.4. Dataanalyse og statistikk

Data fra genuttrykksanalysen ble overført til Genomics Core Facility (GCF) ved NTNU, og ble analysert med tanke på å identifisere gener med differensielt uttrykk mellom UC/CD og FK, innen hver celletype. Analysen ble utført i R (55), ved bruk av tilgjengelige metoder i DeSeq2-pakken (56). Analysen identifiserte gener som er differensielt uttrykt i kontraster mellom UC og FK, samt mellom CD og FK, for hver av de isolerte celletypene. Resultatene fra analysen ga en liste over gener med spesifisert Log2 fold change (FC) og p-verdi for den aktuelle kontrasten. Alle p-verdier ble korrigeret for gjentatt testing med «Independent hypothesis weighing» (57). Det ble vurdert at korrigerede p-verdier <0.05 anses som signifikante.

3.5. Tolkingsstrategi av resultat

Resultatene av genuttrykksanalysen ble evaluert med utgangspunktet i tilgjengelig litteratur om de spesifikke genene. Gen-ID ble søkt opp i GeneCards for å finne egenskaper og funksjoner til hvert enkelt gen. Basert på beskrivelsene fra GeneCards ble det videre utført søk i spesialiserte søkemotorer som Google Scholar og PubMed, for å finne relevant akademisk litteratur. Søkeordene som ble benyttet sammen med genetsymbol, var avhengig av celletype og sykdom genet uttrykkes i. Disse inkluderte «IBD», «UC», «CD», «CD8 T-celler», «NK T-celler», «MAIT T-celler», «V δ 1 T-celler», «V δ 2 T-celler», «V δ 3 T-celler» og «immunsystemet». Resultatene fra søkene ble deretter brukt for å avgjøre om hvert gen skulle inkluderes eller ekskluderes fra den videre beskrivelsen.

4. Resultat

4.1. Innledning

Resultatene presentert her kommer fra genuttryksanalysen av åtte IBD-pasienter og fire FK. Disse resultatene inneholder informasjon om gener som er uttrykt i seks ulike celletyper; CD8-, MAIT-, iNK-, V δ 1-, V δ 2- og V δ 3-celler, blant pasientgruppene UC, CD og FK. En positiv FC i resultatene indikerer økt genuttrykk, mens en negativ FC indikerer redusert uttrykk sett i kontrast til uttrykket i samme celletype isolert fra FK. Med andre ord så indikerer FC om et gen er oppregulert eller nedregulert sammenlignet med FK i en celletype ved UC eller CD. Resultatene er gruppert i henhold til celletype. De er videre delt opp i kontrast CD vs. FK og UC vs. FK. For hvert gen innad i kontrastene er det angitt en FC og en p-verdi. Hver kolonne med CD og UC ble sortert etter p-verdi, slik at genet med den lavest p-verdien ble nr. 1 i resultatene (**Vedlegg 1**).

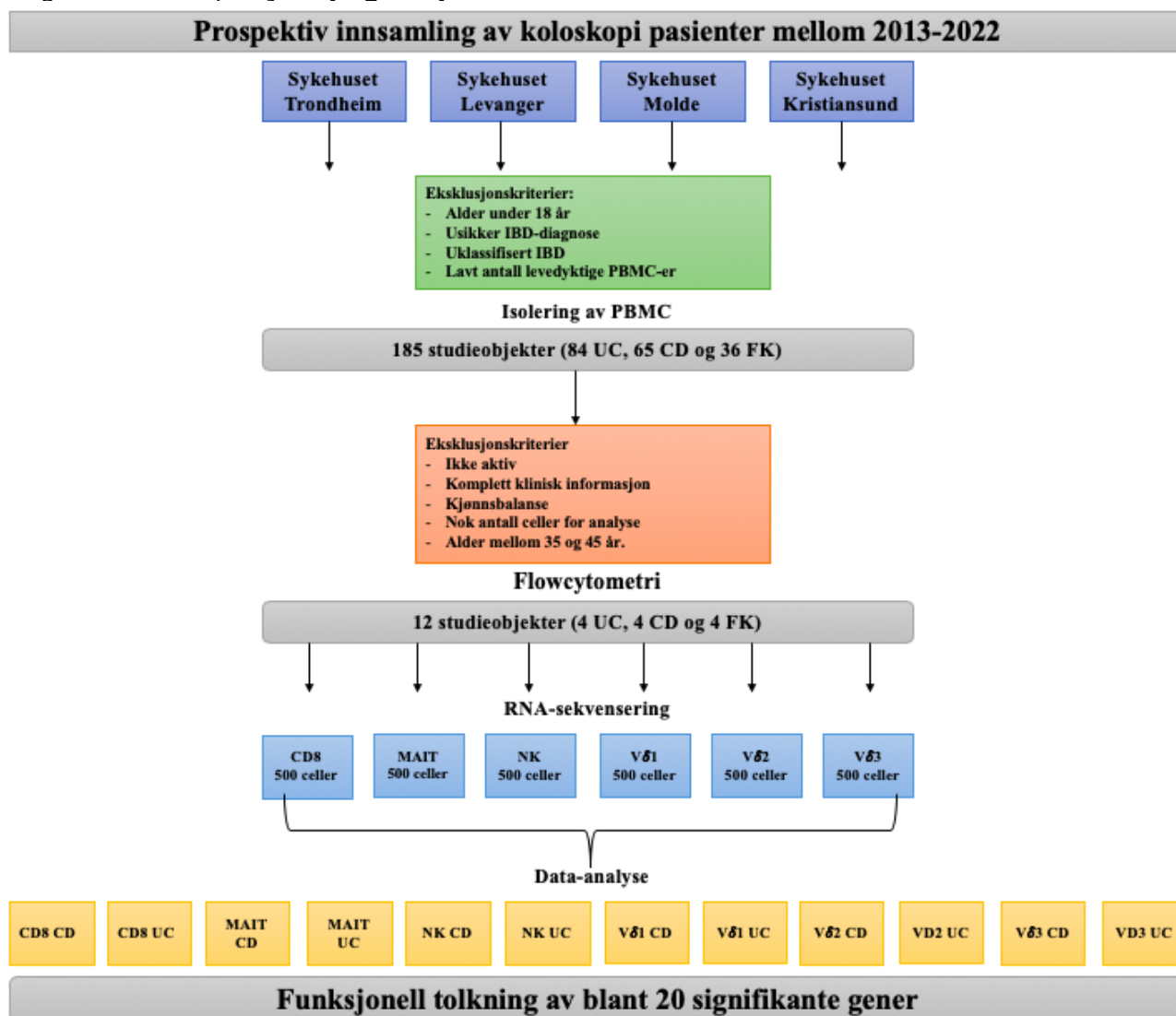
Videre sortering av resultatene ble gjort avhengig av p-verdi. Hver kontrast i seks ulike celletyper har flere hundre signifikante gener, derfor ble funksjonell tolkning kun av de 20 første genene med lavest p-verdi prioritert. Det ble laget 12 ulike tabeller, for hver celletype og kontrast. I tabellene ble 20 gener sortert etter lavest p-verdi med FC. Informasjon om den tilsvarende kontrasten i samme celletype ble inkludert i tabellen. Det ble gjort for å kunne se om den tilsvarende kontrasten har samme eller ulike p-verdier og FC. I tabellene ble også p-verdi og FC av andre celletyper inkludert. Kontrastene som ble inkludert i kolonnen om andre celler, er kun de signifikante genene med enten oppregulert eller nedregulert FC. Å involvere andre celler er interessant for å tolke og analysere hvordan et signifikant gen er oppregulert eller nedregulert i andre celler og kontraster.

Hvert gen i de 12 tabellene ble søkt opp, analysert og vurdert for inkludering i den påfølgende diskusjonen. Gener som ble ansett som relevante for videre diskusjon, er presentert i en separat tabell med gen-symbol, gen-funksjon og kommentar. I kommentar kolonnen blir det spesifisert om genet er unikt eller om genet finnes i en annen kontrast og celle. Genene er unike, ut fra de 20 genene som er analysert i 12 tabeller. Genene kan likevel være signifikant oppregulerte eller nedregulerte i andre celler og kontraster, som ikke er inkludert i tabellene.

Genene som ble ekskludert fra videre diskusjon kan likevel være relevante og viktige for IBD-patogenesen. Dette valget ble tatt for å ikke ha så omfattende resultatdel og dermed diskusjonsdel, spesielt med tanke på at noen gener ikke er godt studert.

Grafisk sammendrag

Det grafiske sammendraget er utviklet for å gi en visuell oppsummering av et komplekst og omfattende prosjekt (**Figur 3**).



Figur 3: Grafisk sammendrag

4.2. CD8 T-celle CD

Totalt er det 787 signifikante gener, av de er 367 oppregulerte og 420 nedregulerte i CD8 T-cellen i kontrasten CD vs. FK (**Vedlegg 1**).

ADAM-metalloproteinase med trombospondin type-1 motif-17 (ADAMTS17) er signifikant oppregulert i både CD og UC og ikke signifikant regulert i andre celler. ADAMTS17 er et gen som tilhører ADAMTS-familien (58), og har en sentral rolle i vevsutvikling, homeostase og danner interaksjoner med proteiner i den ekstracellulære matriksen (ESM) (58, 59).

CCAAT-aktivator binding protein- δ (CEBPD) er signifikant oppregulert i CD og UC. CEBP- δ er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 1 og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. CEBP- δ er en viktig transkripsjonsfaktor som regulerer andre gener som er involvert i immun- og inflammatoriske responser (60, 61).

C-C-motif kjemokin reseptor-2 (CCR2) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. CCR2 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 1 og V δ 3, men ikke signifikant nedregulert i andre celler. CCR2 koder for en reseptor som binder kjemokiner som monocyt-kjemoattraktant protein-1 (MCP-1), et kjemokin som spesifikt medierer immunceller (58). CCR2 tiltrekker ulike immunceller til betennelsesområdene, noe som øker cytokin produksjon og differensiering av T-celler (62, 63).

Glutation S-transferase Mu-1 (GSTM1) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant oppregulert i UC. GSTM1 er ikke signifikant oppregulert eller nedregulert i andre celler. GSTM1 er en cytosolisk og membranbundet form av glutathion S-transferase. Glutathion S-transferase fungerer ved å avgifte elektrofile forbindelser, kreftfremkallende stoffer, giftstoffer og oksidative forbindelser (58).

Lymfotoksin- α (LT-A) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. LT- α er signifikant oppregulert i andre celler som iNK og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. LT- α koder for cytokiner som blir produsert av lymfocytter. Cytokinet medierer inflammatoriske og immunstimulerende signaler (58).

Neutrofil cytolotisk faktor-2 (NCF2) er signifikant nedregulert i CD og UC. NCF2 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 2 og ikke regulert i andre celler. NCF2 koder for nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH)-oksidasjonskomplekset som finnes i nøytrofiler. NADPH-oksidasjonskomplekset er ansvarlig for produksjon av superoksid som reaktive oksygenarter (ROS). Dette for å angripe og nøytraliserer patogene bakterier (58, 64).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|-------------------|---|--------------------------|
| ADAMTS17 | Vevsutvikling, homeostase og interaksjoner til den ECM. | Unik |
| CEBPD | Regulering av immun- og inflammatoriske responser. | Finnes i V δ 1 CD |
| CCR2 | Tiltrekker immunceller til betennelsesområdene, øker cytokin produksjon og differensiering av T-celler. | Unik |
| GSTM1 | Avgifter elektrofile forbindelser, kreftfremkallende stoffer, giftstoffer og oksidative forbindelser. | Unik |
| LT-A | Medierer inflammatoriske- og immunstimulerende signaler. | Unik |
| NCF2 | Produksjon av ROS i nøytrofiler. | Unik |

Tabell 2: CD8 T-celle - CD utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|---|---|
| | | | Log2 FC | P-verdi | Log2 FC | P-verdi | Oppregulering ↑ | Nedregulering ↓ |
| | | | | | | | Log2FC / P-verdi | Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000140470 | ADAMTS17 | 21.29 | 4.13E-24 | 12.97 | 2.14E-07 | - | - |
| 2 | ENSG00000218819 | TDRD15 | 21.46 | 5.09E-18 | 13.15 | 2.09E-06 | Vδ3 (CD): 20.83 / 7.36E-14 Vδ3 (UC): 18.26 / 1.55E-10 Vδ2 (UC): 9.19 / 0.0003 | - |
| 3 | ENSG00000197959 | DNM3 | -19.90 | 2.10E-16 | -1.22 | - | Vδ3 (CD): 20.83 / 2.14E-15 Vδ3 (UC): 22.11 / 1.27E-17 | - |
| 4 | ENSG00000196465 | MYL6B | -21.52 | 2.10E-16 | -0.87 | - | Vδ3 (CD): 5.01 / 0.02 | Vδ1 (UC): -19.29 / 3.27E-13 Vδ3 (UC): -14.06 / 1.02E-06 |
| 5 | ENSG00000221869 | CEBPD | 17.03 | 4.82E-16 | 12.79 | 9.27E-08 | Vδ1 (CD): 20.34 / 1.29 E-21 Vδ1 (UC): 17.11 / 3.42E-13 | Vδ3 (CD): -15.64 / 8.14E-10 Vδ3 (UC): -15.76 / 2.94E-10 |
| 6 | ENSG00000121807 | CCR2 | -19.33 | 9.35E-16 | -0.08 | - | Vδ1 (CD): 3.20 / 0.03 Vδ1 (UC): 4.34 / 0.01 Vδ3 (CD): 14.66 / 7.61E-08 Vδ3 (UC): 11.19 / 0.00007 | - |
| 7 | ENSG00000141698 | NT5C3B | -18.77 | 1.51E-15 | -0.54 | - | - | Vδ3 (CD): -6.51 / 0.004 Vδ3 (UC): -6.35 / 0.003 Vδ1 (UC): -3.30 / 0.03 |
| 8 | ENSG00000175556 | LONRF3 | -22.39 | 2.26E-15 | -22.26 | 2.20E-15 | - | Vδ3 (CD): -17.18 / 4.92E-08 Vδ3 (UC): -16.80 / 4.90E-08 Vδ1 (UC): -15.19 / 7.57E-07 |
| 9 | ENSG00000100916 | BRMS1L | -21.85 | 2.81E-14 | 0.43 | - | Vδ3 (CD): 19.94 / 1.89E-10 Vδ3 (UC): 19.58 / 3.31E-10 | - |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|-------------|--------|----------|--------|----------|--|---|
| 10 | ENSG00000259030 | FPGT-TNNI3K | -27.27 | 4.01E-14 | -0.05 | - | V δ 3 (CD): 15.39 / 0.0003 V δ 3 (UC): 15.07 / 0.0002 | - |
| 11 | ENSG00000134184 | GSTM1 | -21.99 | 8.08E-14 | 0.03 | - | - | - |
| 12 | ENSG00000226979 | LT-A | -25.21 | 1.13E-13 | -0.97 | - | iNK (CD): 17.28 / 6.86E-05 | V δ 3 (CD): -20.10 / 1.04E-07 iNK (UC): -22.48 / 4.02E-10 |
| 13 | ENSG00000159885 | ZNF222 | -22.42 | 1.62E-13 | -22.26 | 2.07E-13 | - | iNK (CD): -3.43 / 0.08 V δ 3 (UC): -4.93 / 0.02 |
| 14 | ENSG00000123500 | COL10A1 | -23.18 | 2.17E-13 | -0.26 | - | MAIT (CD): -11.10 / 0.003 | - |
| 15 | ENSG00000070759 | TESK2 | -22.81 | 2.63E-13 | -0.37 | - | V δ 3 (CD): 14.35 / 0.0001 V δ 3 (UC): 14.91 / 2.29E-05 | - |
| 16 | ENSG00000286053 | ASDURF | -27.06 | 3.74E-13 | 0.06 | - | iNK (CD): 14.88 / 0.002 iNK (UC): 13.81 / 0.004 | - |
| 17 | ENSG00000090861 | AARS1 | -24.08 | 9.62E-13 | 0.02 | - | iNK (CD): 15.86 / 0.0003 iNK (UC): 12.22 / 0.006 | V δ 1 (UC): -21.71 / 4.80E-10 |
| 18 | ENSG00000116701 | NCF2 | -21.37 | 1.67E-12 | -3.14 | 0.04 | V δ 2 (UC): 2.94 / 0.04 | - |
| 19 | ENSG00000072657 | TRHDE | 21.61 | 2.12E-12 | 12.85 | 0.0001 | - | - |
| 20 | ENSG00000196497 | IPO4 | -19.64 | 2.61E-12 | 0.02 | - | V δ 3 (CD): 20.19 / 1.98E-11 V δ 3 (UC): 20.78 / 2.65E-12 | - |

Tabell 3: CD8 T-celle CD

4.3. CD8 T-celle UC

Totalt er det 737 signifikante gener, av de er 289 oppregulerte og 448 nedregulerte i CD8 T-cellen i kontrasten UC vs. FK (**Vedlegg 1**).

TNF- α -indusert protein-8 like-2 (TNFAIP8L2) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. TNFAIP8L2 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og signifikant nedregulert i andre celler som MAIT. TNFAIP8L2 kan være involvert i negativ regulering av inflammatoriske responser, og regulerer dermed negativt det medfødte- og adaptive immunsystemet ved å opprettholde immunhomeostasen (58).

Purinergisk reseptor-P2Y14 (P2RY14) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. P2RY14 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1. P2RY14 tilhører G-protein-koblede reseptorer, og kan være involvert i å utvide funksjonene til immunsystemet, slik som immunrespons og betennelsesrespons (58).

Plekstrin homologi og run-domeneinneholdende-M2 (PLEKHM2) er signifikant oppregulert i UC og CD. PLEKHM2 er ikke signifikant oppregulert eller nedregulert i andre celler. PLEKHM2 er assosiert i cellulær autofagi og lysosom bevegelse (58).

Autofagi relatert-9 β (ATG9B) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. ATG9B er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3, men ikke nedregulert i andre celler. ATG9B er involvert i regulering av autofagi (58).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|------------------|---|-----------|
| TNFAIP8L2 | Negativ regulering av inflammatoriske responser. | Unik |
| P2RY14 | Regulering av immunresponser og betennelsesresponser. | Unik |
| PLEKHM2 | Regulering av autofagi og lysosombevegelse. | Unik |
| ATG9B | Regulering av autofagi. | Unik |

Tabell 4: CD8 T-celle - UC utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|--|---|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000163154 | TNFAIP8L2 | -1.20 | - | -22.39 | 8.04E-20 | Vδ3 (UC): 6.70 / 0.003 | MAIT (CD): -7.73 / 0.0008 |
| 2 | ENSG00000162999 | DUSP19 | 0.26 | - | -20.53 | 5.04E-18 | Vδ3 (CD): 6.313 / 0.003 Vδ3 (UC): 9.55 / 0.0001 Vδ2 (UC): 3.17 / 0.02 iNK (UC): 3.47 / 0.04 | - |
| 3 | ENSG00000171448 | ZBTB26 | 0.09 | - | -21.40 | 5.04E-18 | Vδ3 (CD): 5.70 / 0.01 | - |
| 4 | ENSG00000076706 | MCAM | 0.47 | - | -27.38 | 5.69E-18 | iNK (CD): 11.86 / 0.009 Vδ 1 (UC): 22.58 / 1.68E-11 | Vδ1 (CD): -13.57 / 0.0007 |
| 5 | ENSG00000124134 | KCNS1 | -2.15 | - | -22.49 | 1.08E-17 | - | - |
| 6 | ENSG00000164181 | ELOVL7 | 0.01 | - | -16.73 | 2.85E-16 | - | Vδ3 (UC): -6.42 / 0.0003 |
| 7 | ENSG00000139131 | YARS2 | 0.05 | - | -19.80 | 7.65E-16 | - | - |
| 8 | ENSG00000171962 | DRC3 | -0.35 | - | -19.57 | 8.99E-16 | - | - |
| 9 | ENSG00000175556 | LONRF3 | -22.39 | 2.26E-15 | -22.26 | 2.20E-15 | - | Vδ3 (CD): -17.18 / 4.92E-08 Vδ3 (UC): -16.80 / 4.90E-08 Vδ1 (UC): -15.19 / 7.57E-07 |
| 10 | ENSG00000174944 | P2RY14 | -2.44 | - | -21.53 | 6.18E-15 | - | Vδ1 (UC): -13.82 / 1.53E-05 |
| 11 | ENSG00000114988 | LMAN2L | -0.34 | - | -21.49 | 8.41E-15 | Vδ3 (UC): 4.28 / 0.03 | Vδ3 (CD): -12.86 / 0.0001 |
| 12 | ENSG00000118402 | ELOVL4 | 0.008 | - | -22.91 | 1.29E-14 | - | Vδ1 (CD): -20.33 / 8.29E-11 iNK (UC): -11.62 / 0.003 |
| 13 | ENSG00000170779 | CDCA4 | -0.61 | - | -19.62 | 2.21E-14 | iNK (CD): 18.95 / 7.85E-09 iNK (UC): 15.07 / 1.48E-05 | - |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|---------|--------|----------|--------|----------|----------------------------|-----------------------------|
| | | | | | | | Vδ1 (CD): 2.85 / 0.04 | |
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 9.15 / 0.0009 | |
| 14 | ENSG00000198785 | GRIN3A | -0.52 | - | -19.53 | 8.58E-14 | Vδ3 (CD): 19.78 / 5.87E-12 | iNK (UC): -13.17 / 0.005 |
| 15 | ENSG00000116786 | PLEKHM2 | 16.80 | 1.06E-09 | 19.96 | 1.82E-13 | - | - |
| 16 | ENSG00000181652 | ATG9B | -0.05 | - | -24.94 | 1.82E-13 | Vδ3 (CD): 16.81 / 1.39E-05 | - |
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 7.69 / 0.01 | |
| 17 | ENSG00000114767 | RRP9 | -2.43 | - | -22.43 | 1.85E-13 | iNK (CD): 15.40 / 0.0001 | - |
| | | | | | | | iNK (UC): 15.61 / 0.0003 | |
| 18 | ENSG00000172819 | RARG | -0.11 | - | -18.32 | 1.85E-13 | - | Vδ3 (CD): -3.74 / 0.03 |
| 19 | ENSG00000157110 | RBPM5 | -0.82 | - | -19.75 | 2.05E-13 | MAIT (CD): 3.96 / 0.02 | - |
| 20 | ENSG00000159885 | ZNF222 | -22.42 | 1.62E-13 | -22.26 | 2.07E-13 | - | iNK (UC): -22.48 / 4.02E-10 |
| | | | | | | | | Vδ3 (UC): -4.93 / 0.02 |

Tabell 5: CD8 T-celle UC

4.4. MAIT-celle CD

Totalt er det 548 signifikante gener, av de er 256 oppregulerte og 292 nedregulerte i MAIT-cellen i kontrasten CD vs. FK (**Vedlegg 1**).

Kluster av differensiering-40 (CD40) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. CD40 er signifikant oppregulert i andre celler som CD8 og V δ 2, men ikke nedregulert i andre celler. CD40 er medlem av TNF-reseptor-familien og koder for reseptorproteiner som er på ulike immunceller. CD40-reseptorene er essensielle for å formidle og aktivere immun- og inflammatoriske responser (58).

Drap-celler lektin-lignende reseptor-C3 (KLRC3) er signifikant oppregulert i CD og UC og er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. KLRC3 tilhører en reseptor-familie og uttrykkes i naturlige dreperceller (NK) og T-celler. Reseptorene er med på å beskytte mot tumor- og infiserte-celler (58).

FC-epsilon reseptor-Ig (FCER1G) er signifikant oppregulert i CD og UC og signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3, men ikke nedregulert i andre celler. FCER1G har høy affinitet til IgE-reseptoren som er involvert i allergiske reaksjoner. FCER1G sammen med IgE kan mediere allergiske eller inflammatoriske reaksjoner (58).

Insulin-like vekst-faktor binding-protein-7 (IGFBP7) er signifikant oppregulert i CD og UC. IGFBP7 er ikke oppregulert i andre celler, men er nedregulert i andre celler som V δ 3. IGFBP7 koder for insulinlignendevekst faktor (IGF) som har en kritisk rolle i normal cellevekst, proliferasjon og overlevelse (58, 65).

TNF-reseptor assosiert-faktor-4 (TRAF4) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. TRAF4 er signifikant oppregulert i andre celler som CD8 og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1. TRAF tilhører TRAF-familien som er involvert i signaloverføring gjennom TNF-reseptorene, i celledifferensiering, DNA-skade og immunsystemet (58).

MHC-klasse II, DQ α 2 (HLA-DQA2) er signifikant oppregulert i CD og UC. HLA-DQA2 er signifikant oppregulert i andre celler som CD8, V δ 1 og V δ 3, og er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1. HLA-DQA2 tilhører MHC-molekyler og spiller en viktig rolle i antigenpresentasjon for T-celler. HLA-DQA2 har en avgjørende oppgave i beskyttelsen av immunsystemet mot skadelige substanser (58).

X-C-motif kjemokin ligand-1 (XCL1) er signifikant oppregulert i både CD og UC, og er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3, men ikke nedregulert i andre celler. XCL1 er en anti-bakteriell kjemokin som tiltrekker lymfocytter til betennelsesområder eller infeksjonsstedet (58).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|-------------------|--|------------------|
| CD40 | Aktiverer immun- og inflammatoriske responser. | Unik |
| KLRC3 | Beskytter mot tumor- og infiserte-celler. | Finnes i MAIT UC |
| FCER1G | Mediere allergiske eller inflammatoriske reaksjoner. | Finnes i MAIT UC |
| IGFBP7 | Involvert i normal cellevekst, proliferasjon og overlevelse. | Unik |
| TRAF4 | Signaloverføring av intracellulære og biologiske responser. | Unik |
| HLA-DQA2 | Antigenpresentasjon av skadelige substanser. | Finnes i MAIT UC |
| XCL1 | Anti-bakteriell kjemokin. | Finnes i MAIT UC |

Tabell 6: MAIT-celle - CD utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|--|-------------------------------------|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000101017 | CD40 | -27.97 | 3.15E-33 | -0.04 | - | CD8 (CD): 14.11 / 1.50E-08 CD8 (UC): 15.99 / 2.71E-11 Vδ2 (CD): 3.03 / 0.04 | - |
| 2 | ENSG00000205810 | KLRC3 | 21.06 | 5.19E-31 | 14.98 | 3.14E-14 | - | - |
| 3 | ENSG00000141564 | RPTOR | -26.93 | 1.06E-25 | -5.07 | 0.01 | - | iNK (UC): -11.72 / 0.001 |
| 4 | ENSG00000132773 | TOE1 | -24.44 | 8.81E-20 | -0.13 | - | CD8 (CD): 3.97 / 0.03 Vδ3 (UC): 12.77 / 5.28E-05 | Vδ2 (CD): -22.54 / 3.27E-17 |
| 5 | ENSG00000158869 | FCER1G | 20.72 | 1.43E-17 | 19.80 | 4.78E-16 | Vδ3 (CD): 15.81 / 1.24E-08 Vδ3 (UC): 19.67 / 3.03E-14 | - |
| 6 | ENSG00000235863 | B3GALT4 | 23.69 | 3.27E-17 | 26.09 | 1.27E-21 | CD8 (CD): 14.50 / 4.69E-07 CD8 (UC): 10.52 / 0.001 Vδ1 (CD): 3.31 / 0.03 | Vδ3 (UC): -27.77 / 2.30E-22 |
| 7 | ENSG00000163453 | IGFBP7 | 19.81 | 3.45E-17 | 14.76 | 3.67E-09 | - | Vδ3 (UC): -4.28 / 0.02 |
| 8 | ENSG00000076604 | TRAF4 | -28.61 | 1.72E-16 | -0.12 | - | CD8 (CD): 7.66 / 0.03 CD8 (UC): 13.66 / 0.0004 | Vδ1 (CD): -19.03 / 1.12E-06 |
| 9 | ENSG00000164023 | SGMS2 | -28.57 | 3.82E-16 | -0.29 | - | CD8 (CD): 5.57 / 0.03 CD8 (UC): 5.91 / 0.03 Vδ3 (CD): 19.41 / 7.03E-07 Vδ3 (UC): 22.46 / 1.30E-09 | - |
| 10 | ENSG00000237541 | HLA-DQA2 | 25.18 | 1.94E-15 | 24.49 | 5.72E-15 | CD8 (CD): 12.23 / 0.0004 CD8 (UC): 18.43 / 1.72E-09 Vδ1 (UC): 5.20 / 0.01 Vδ3 (UC): 6.40 / 0.01 | Vδ1 (CD): -15.67 / 9.58E-06 |
| 11 | ENSG00000060140 | STYK1 | -20.04 | 3.56E-15 | -1.91 | - | Vδ3 (CD): 7.28 / 0.003 | CD8 (UC): -4.01 / 0.03 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|---------|--------|----------|--------|----------|--|---|
| | | | | | | | V δ 3 (UC): 7.51 / 0.002 | V δ 1 (UC): -7.14 / 0.001 V δ 2 (UC): -3.34 / 0.03 |
| 12 | ENSG00000172878 | METAP1D | -23.79 | 8.14E-15 | -0.01 | - | iNK (CD): 18.59 / 5.98E-07 iNK (UC): 13.43 / 0.0009 | - |
| 13 | ENSG00000132825 | PPP1R3D | -24.74 | 1.08E-14 | -0.01 | - | V δ 3 (CD): 17.18 / 1.50E-06 | - |
| 14 | ENSG00000196724 | ZNF418 | -25.51 | 3.46E-14 | 0.0005 | - | iNK (CD): 18.94 / 3.35E-06 iNK (UC): 17.21 / 8.31E-05 V δ 3 (UC): 21.64 / 8.16E-10 | V δ 2 (CD): -15.57 / 3.96E-05 V δ 3 (CD): -5.44 / 0.04 |
| 15 | ENSG00000143184 | XCL1 | 17.68 | 1.19E-13 | 21.37 | 6.61E-20 | V δ 3 (CD): 7.52 / 0.001 V δ 3 (UC): 5.80 / 0.006 | - |
| 16 | ENSG00000173085 | COQ2 | -20.61 | 1.62E-13 | 0.08 | - | V δ 3 (CD): 14.32 / 8.03E-06 V δ 3 (UC): 20.56 / 1.42E-12 CD8 (UC): 11.01 / 0.0002 | CD8 (CD): -11.36 / 0.0002 V δ 1 (UC): -29.14 / 6.77E-28 |
| 17 | ENSG00000134278 | SPIRE1 | -26.59 | 1.95E-13 | -27.52 | 2.29E-14 | CD8 (CD): 11.83 / 0.002 V δ 3 (CD): 20.54 / 2.00E-07 V δ 3 (UC): 17.46 / 1.21E-05 | CD8 (UC): -15.41 / 6.34E-05 |
| 18 | ENSG00000205683 | DPF3 | -24.91 | 1.97E-13 | -25.40 | 3.14E-14 | V δ 3 (CD): 14.45 / 0.0002 V δ 3 (UC): 14.60 / 0.0001 | CD8 (UC): -13.87 / 0.0002 |
| 19 | ENSG00000187862 | TTC24 | -19.32 | 1.99E-13 | -0.22 | - | - | V δ 2 (UC): -22.35 / 1.18E-18 |
| 20 | ENSG00000116133 | DHCR24 | -17.23 | 2.51E-13 | -0.03 | - | - | V δ 3 (UC): -6.15 / 0.002 |

Tabell 7: MAIT-celle CD

4.5. MAIT-celle UC

Totalt er det 615 signifikante gener, av de er 261 oppregulerte og 354 nedregulerte i MAIT-cellen i kontrasten UC vs. FK (**Vedlegg 1**).

XCL1 er signifikant oppregulert i UC og CD, og er nevnt i MAIT CD. XCL1 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og er ikke nedregulert i andre celler.

Leukocytassosiert immunoglobulinlignende reseptor-2 (LAIR2) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. LAIR2 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 2. LAIR2 koder for reseptorer som uttrykkes på ulike immunceller og kan virke hemmende på NK-celler og T-celler (58).

FCER1G er signifikant oppregulert i UC og CD, og er nevnt i MAIT CD. FCER1G er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og ikke nedregulert i andre celler.

HLA-DQA2 er signifikant oppregulert i CD og UC, og er nevnt i MAIT CD. HLA-DQA2 er signifikant oppregulert i andre celler som CD8, V δ 1 og V δ 3, og er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1.

MHC-klasse II, DR β 5 (HLA-DR β 5) er signifikant oppregulert i CD og UC. Genet er signifikant oppregulert i andre celler som iNK og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1. HLA-DR β 5 genet tilhører HLA-klasse II β kjedeparaloger. HLA-DR β 5 virker ved å presentere fremmede antigener til CD4 T-celler (58).

KLRC3 er signifikant oppregulert i UC og CD, og er nevnt i MAIT CD. Genet er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler.

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|-----------------|--|--------------------------|
| XCL1 | Se tabell 5. | Finnes i MAIT CD |
| LAIR2 | Hemmende aktivitet på NK-celler og T-celler. | Finnes i V δ 2 CD |
| FCER1G | Se tabell 5. | Finnes i MAIT CD |
| HLA-DQA2 | Se tabell 5. | Finnes i MAIT CD |
| HLA-DRB5 | Antigenpresentasjon til CD4 T-celler. | Unik |
| KLRC3 | Se tabell 5. | Finnes i MAIT CD |

Tabell 8: MAIT-celle - UC utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|---|---|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000161381 | PLXDC1 | 0.06 | - | -20.72 | 5.52E-22 | - | iNK (UC): -8.31 / 0.0009 |
| 2 | ENSG00000235863 | B3GALT4 | 23.69 | 3.27E-17 | 26.09 | 1.27E-21 | CD8 (CD): 14.50 / 4.69E-07 CD8 (UC): 10.52 / 0.001 Vδ1 (CD): 3.31 / 0.03 | Vδ3 (UC): -27.77 / 2.30E-22 |
| 3 | ENSG00000143184 | XCL1 | 17.68 | 1.19E-13 | 21.37 | 6.61E-20 | Vδ3 (CD): 7.52 / 0.001 Vδ3 (UC): 5.80 / 0.006 | - |
| 4 | ENSG00000172031 | EPHX4 | -0.06 | - | -27.65 | 6.61E-20 | - | Vδ3 (CD): -15.25 / 8.39E-06 Vδ3 (CD): -14.94 / 1.24E-05 |
| 5 | ENSG00000110042 | DTX4 | -1.25 | - | -28.75 | 8.70E-19 | - | CD8 (CD): -11.28 / 0.002 CD8 (UC): -11.43 / 0.003 Vδ3 (CD): -10.18 / 0.005 iNK (UC): -12.95 / 0.006 Vδ1 (UC): -19.36 / 8.06E-09 |
| 6 | ENSG00000163376 | KBTBD8 | 0.009 | - | -24.83 | 9.04E-19 | Vδ2 (CD): 3.53 / 0.03 Vδ3 (UC): 7.17 / 0.007 | - |
| 7 | ENSG00000167618 | LAIR2 | -0.18 | - | -22.29 | 1.37E-18 | - | Vδ2 (CD): -20.46 / 1.13E-15 |
| 8 | ENSG00000129521 | EGLN3 | -2.88 | - | -27.68 | 3.09E-18 | iNK (CD): 17.79 / 7.50E-06 iNK (UC): 12.78 / 0.003 Vδ3 (CD): 18.79 / 1.25E-07 | - |
| 9 | ENSG00000038382 | TRIO | 0.01 | - | -17.38 | 4.08E-17 | Vδ3 (CD): 3.60 / 0.01 Vδ3 (UC): 3.91 / 0.01 Vδ2 (UC): 3.54 / 0.01 | - |
| 10 | ENSG00000158869 | FCER1G | 20.72 | 1.43E-17 | 19.80 | 4.78E-16 | Vδ3 (CD): 15.81 / 1.24E-08 Vδ3 (UC): 19.67 / 3.03E-14 | - |
| 11 | ENSG00000160307 | S100B | -2.55 | - | -24.59 | 5.00E-16 | - | Vδ2 (UC): -5.21 / 0.01 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|----------|--------|----------|--------|----------|--|--|
| 12 | ENSG00000171861 | MRM3 | -1.29 | - | -20.46 | 7.65E-16 | - | Vδ3 (CD): -8.10 / 0.001 |
| 13 | ENSG00000143554 | SLC27A3 | -0.07 | - | -20.09 | 7.89E-16 | - | Vδ3 (UC): -7.10 / 0.002 |
| 14 | ENSG00000237541 | HLA-DQA2 | 25.18 | 1.94E-15 | 24.49 | 5.72E-15 | CD8 (CD): 12.23 / 0.0004 CD8 (UC): 18.43 / 1.72E-09 Vδ1 (UC): 5.20 / 0.01 Vδ3 (UC): 6.40 / 0.01 | Vδ1 (CD): -15.67 / 9.58E-06 |
| 15 | ENSG00000198502 | HLA-DRB5 | 16.90 | 7.01E-11 | 19.44 | 1.63E-14 | iNK (CD): 9.17 / 0.003 | Vδ1 (CD): -4.48 / 0.01 |
| 16 | ENSG00000134278 | SPIRE1 | -26.59 | 1.95E-13 | -27.52 | 2.29E-14 | CD8 (CD): 11.83 / 0.002 Vδ3 (CD): 20.54 / 2.00E-07 Vδ3 (UC): 17.46 / 1.21E-05 | CD8 (UC): -15.41 / 6.34E-05 |
| 17 | ENSG00000169683 | LRRC45 | 0.03 | - | -26.31 | 2.34E-14 | CD8 (CD): 8.11 / 0.03 CD8 (UC): 8.73 / 0.01 Vδ2 (UC): -15.84 / 7.92E-05 | Vδ1 (CD): -28.56 / 2.11E-16 Vδ3 (CD): -27.70 / 8.60E-15 |
| 18 | ENSG00000205810 | KLRC3 | 21.06 | 5.19E-31 | 14.98 | 3.14E-14 | - | - |
| 19 | ENSG00000205683 | DPF3 | -24.91 | 1.97E-13 | -25.40 | 3.14E-14 | Vδ3 (CD): 14.45 / 0.0002 Vδ3 (UC): 14.60 / 0.0001 | CD8 (UC): -13.87 / 0.0002 |
| 20 | ENSG00000197933 | ZNF823 | 15.93 | 1.27E-07 | 21.24 | 3.14E-14 | CD8 (UC): 3.62 / 0.03 Vδ1 (UC): 5.36 / 0.01 | Vδ3 (CD): -6.58 / 0.006 Vδ3 (UC): -3.54 / 0.04 |

Tabell 9: MAIT-celle UC

4.6. iNK T-celle CD

Totalt er det 387 signifikante gener, av de er 321 oppregulerte og 66 nedregulerte i iNK T-celler i kontrasten CD vs. FK (**Vedlegg 1**).

Høy mobilitet gruppeboks 3 (HMGB3) er signifikant oppregulert i CD og UC. HMGB3 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og CD8, og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. HMGB3 koder for proteiner med varierende cellulære oppgaver. HMGB3 regulerer det medfødte immunsystemet og differensiering av ulike blodceller (58).

Aktivin-A reseptor type-1 (ACVR1) er signifikant oppregulert i CD og UC. ACVR1 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. ACVR1 koder for TGF- β signalreseptorproteiner (58), som har ulike cellulære funksjoner innenfor vevshomeostase, og ved feilregulering kan det føre til sykdomsutvikling (66).

Transformasjons vekstfaktor- β 3 (TGFB3) er signifikant oppregulert i CD og UC. TGF- β 3 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som MAIT og V δ 3. TGF- β 3 koder TGF- β proteinfamilie. TGF- β 3 er involvert i celledifferensiering, sårheling, fibrose og proliferasjon (58).

Jumonji-domeneinnholdende 8 (JMJD8) er signifikant oppregulert i CD og UC. JMJD8 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. JMJD8 genet er involvert i regulering av TNF-indusert NF- κ β signalering (58). TNF-indusert signalering medierer betennelse, immunitet, celleproliferasjon og apoptose. Ved feilregulering av TNF-signalering kan det være hovedårsaken til kroniske inflammatoriske sykdommer og kreft (67).

MPL proto-onkogene, trombopoietin reseptor (MPL) er signifikant oppregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. MPL er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 2 og V δ 3, og er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1. MPL genet koder for trombopoietin-reseptor (TPO-R), som kontrollerer inflammatoriske responser (58).

Forkhead-boks H1 (FOXH1) er signifikant oppregulert og nedregulert i CD og UC. FOXH1 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og ikke nedregulert i andre celler. FOXH1 koder for human Xenopus forkhead aktivin signal transducer-1 (xFAST1). FOXH1 danner proteinbinding til mødre mot dekapentaplegisk homolog 2 (SMAD2) og medierer TGF- β signalering (58).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|--------------|--|--------------------------|
| HMGB3 | Regulerer det medfødte immunsystemet og differensiering av ulike blodceller. | Unik |
| ACVR1 | TGF- β signalreseptorproteiner med ulike cellulære funksjoner. | Unik |
| TGFB3 | Involvert i celledifferensiering, sårheling, fibrose og proliferasjon. | Finnes i iNK UC |
| JMJD8 | Regulering av TNF-indusert NF- κ β signalering. | Unik |
| MPL | Koder for TPO-R. | Unik |
| FOXH1 | Proteinbinding til SMAD2 og aktivering av TGF- β signalveien. | Finnes i V δ 3 CD |

Tabell 10: iNK T-celle - CD utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|---|---|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000163492 | CCDC141 | 21.53 | 5.92E-13 | 19.97 | 1.04E-11 | - | - |
| 2 | ENSG00000029993 | HMGB3 | 20.58 | 5.92E-13 | 17.85 | 1.30E-09 | Vδ3 (CD): 3.83 / 0.04 CD8 (UC): 3.42 / 0.04 | Vδ3 (UC): -12.39 / 5.43E-06 |
| 3 | ENSG00000116574 | RHOU | 21.21 | 1.97E-12 | 18.31 | 3.16E-09 | Vδ3 (CD): 13.36 / 3.76E-06 Vδ3 (UC): 14.15 / 2.30E-07 | Vδ1 (CD): -3.99 / 0.01 CD8 (UC): -4.11 / 0.01 |
| 4 | ENSG00000115170 | ACVR1 | 22.67 | 1.97E-12 | 18.51 | 1.80E-08 | Vδ3 (CD): 6.68 / 0.006 | Vδ3 (UC): -11.41 / 0.0001 |
| 5 | ENSG00000196357 | ZNF565 | -20.05 | 1.76E-11 | -0.14 | - | Vδ2 (CD): 3.74 / 0.02 | Vδ3 (CD): -15.60 / 8.24E-08 Vδ3 (UC): -15.23 / 1.18E-07 |
| 6 | ENSG00000111886 | GABRR2 | 16.34 | 1.76E-10 | 16.91 | 1.25E-11 | - | - |
| 7 | ENSG00000115896 | PLCL1 | 19.36 | 2.42E-10 | 11.36 | 0.001 | - | - |
| 8 | ENSG00000119699 | TGFB3 | 20.99 | 2.42E-10 | 20.50 | 4.22E-10 | - | MAIT (CD): -14.36 / 2.80E-06 Vδ3 (CD): -4.73 / 0.02 Vδ3 (UC): -9.61 / 0.0007 |
| 9 | ENSG00000137968 | SLC44A5 | -21.83 | 3.04E-10 | -0.30 | - | MAIT (UC): 5.04 / 0.02 | MAIT (CD): -15.54 / 2.75E-06 Vδ2 (CD): 16.75 / 1.36E-07 Vδ3 (CD): -16.31 / 1.55E-06 |
| 10 | ENSG00000243725 | TTC4 | 18.47 | 7.76E-10 | 16.86 | 3.96E-08 | Vδ3 (CD): 3.17 / 0.04 | - |
| 11 | ENSG00000161999 | JMJD8 | 19.07 | 1.24E-09 | 17.41 | 3.21E-08 | - | - |
| 12 | ENSG00000164627 | KIF6 | 15.30 | 2.17E-09 | 16.91 | 1.06E-11 | Vδ1 (UC): 7.37 / 4.45E-06 Vδ2 (CD): 16.47 / 2.39E-12 Vδ2 (UC): 14.36 / 1.17E-08 Vδ3 (CD): 15.66 / 5.34E-10 Vδ3 (UC): 16.51 / 1.20E-11 | - |
| 13 | ENSG00000117400 | MPL | 16.96 | 5.86E-09 | -1.72 | - | | Vδ1 (UC): -4.48 / 0.01 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|---------|-------|----------|-------|----------|--|--------------------------------------|
| 14 | ENSG00000151093 | OXSM | 20.08 | 7.85E-09 | 18.15 | 1.62E-07 | MAIT (UC): 3.49 / 0.02 | - |
| 15 | ENSG00000170779 | CDCA4 | 18.95 | 7.85E-09 | 15.07 | 1.48E-05 | V δ 1 (CD): 2.85 / 0.04 V δ 3 (UC): 9.15 / 0.0009 | CD8 (UC): -19.62 / 2.21E-14 |
| 16 | ENSG00000123119 | NECAB1 | 18.46 | 1.32E-08 | 15.75 | 3.57E-06 | CD8 (CD): 6.81 / 0.006 V δ 1 (UC): 3.93 / 0.01 | V δ 3 (UC): -13.38 / 1.18E-05 |
| 17 | ENSG00000116690 | PRG4 | 19.56 | 1.32E-08 | 11.11 | 0.002 | - | - |
| 18 | ENSG00000160973 | FOXH1 | 17.98 | 1.53E-08 | 14.31 | 1.62E-05 | V δ 3 (CD): -29.17 / 2.15E-29 | |
| 19 | ENSG00000177138 | FAM9B | 15.40 | 1.89E-08 | 19.47 | 2.90E-13 | - | - |
| 20 | ENSG00000205208 | C4orf46 | 19.18 | 1.89E-08 | 18.80 | 3.34E-08 | - | V δ 1 (CD): -4.37 / 0.01 |

Tabell 11: iNK T-celle CD

4.7. iNK T-celle UC

Totalt er det 450 signifikante gener, av de er 289 oppregulerte og 161 nedregulerte i iNK T-celler i kontrasten UC vs. FK (**Vedlegg 1**).

Signalering lymfocytisk aktivering (SLAMF1) er signifikant nedregulert i UC og er ikke signifikant oppregulert i CD. SLAMF1 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. SLAMF1 tilhører en celleoverflatereseptor-familie. SLAMF1 er involvert i positiv regulering av MAPK-kaskaden (58), regulering av det medfødte- og adaptive immunsystemet (68).

CD40 ligand (CD40LG) er signifikant oppregulert i UC og CD, og er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og ikke nedregulert i andre celler. CD40LG koder for proteiner uttrykk på T-celler. CD40LG binder seg til CD40 på B-celler og fører til B-celle aktivering (58).

Tripartite motif som inneholder 61 (TRIM61) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant oppregulert i CD. TRIM61 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. TRIM61 er involvert i antiviral medfødt immunrespons (58).

Laminin subenhet- γ -1 (LAMC1) er signifikant oppregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. LAM γ 1 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. LAM γ 1 er en del av lamininer-proteiner og er involvert i biologiske prosesser som differensiering, migrasjon, signalering og celledhesjon (58).

Mal, T-celle differensierings protein (MAL) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant oppregulert i CD. Genet er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 2 og V δ 3, og er ikke nedregulert i andre celler. MAL koder for membranproteiner som er lokalisert i det endoplasmatiske retikulumet (ER) til T-celler, og er viktig for T-celle signal transduksjon (58).

TGF- β 3 er signifikant oppregulert i UC og CD, og er nevnt i iNK CD. TGF- β 3 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som MAIT og V δ 3

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|---------------|---|-----------------|
| SLAMF1 | Regulering av MAPK-kaskaden og det medfødte- og adaptive immunsystemet. | Unik |
| CD40LG | B-celle aktivering. | Unik |
| TRIM61 | Involvert i antiviral medfødt immunresponsen. | Unik |
| LAMC1 | Differensiering, migrasjon, signalering og celledhesjon. | Unik |
| MAL | Involvert i T-celle signal transduksjon. | Unik |
| TGFB3 | Se tabell 9. | Finnes i iNK CD |

Tabell 12: iNK T-celle - UC utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|--|--|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000198832 | SELENOM | 0.003 | - | -21.16 | 8.73E-18 | - | Vδ2 (CD): -4.53 / 0.01 |
| 2 | ENSG00000117090 | SLAMF1 | 0.03 | - | -21.54 | 1.60E-16 | - | - |
| 3 | ENSG00000102245 | CD40LG | 13.02 | 5.54E-05 | 22.43 | 6.49E-15 | Vδ3 (CD): 11.78 / 2.75E-05 Vδ3 (UC): 12.66 / 3.84E-06 | - |
| 4 | ENSG00000154328 | NEIL2 | -0.01 | - | -20.08 | 7.36E-14 | Vδ3 (UC): 4.09 / 0.01 | - |
| 5 | ENSG00000177138 | FAM9B | 15.40 | 1.89E-08 | 19.47 | 2.90E-13 | - | - |
| 6 | ENSG00000167106 | EEIG1 | 0.71 | - | -18.02 | 2.90E-13 | - | - |
| 7 | ENSG00000162063 | CCNF | -0.04 | - | -20.69 | 2.24E-12 | - | Vδ1 (UC): -18.75 / 7.01E-14 Vδ3 (UC): -4.83 / 0.02 |
| 8 | ENSG00000183439 | TRIM61 | 0.001 | - | -19.94 | 6.51E-12 | Vδ3 (CD): 17.76 / 9.17E-11 | Vδ3 (UC): -4.90 / 0.02 |
| 9 | ENSG00000163492 | CCDC141 | 21.53 | 5.92E-13 | 19.97 | 1.04E-11 | - | - |
| 10 | ENSG00000164627 | KIF6 | 15.30 | 2.17E-09 | 16.91 | 1.06E-11 | Vδ1 (UC): 7.37 / 4.45E-06 | - |
| 11 | ENSG00000111886 | GABRR2 | 16.34 | 1.76E-10 | 16.91 | 1.25E-11 | - | - |
| 12 | ENSG00000106290 | TAF6 | -0.02 | - | -20.43 | 4.36E-11 | Vδ3 (CD): 6.79 / 0.008 | Vδ3 (UC): -10.44 / 0.0005 |
| 13 | ENSG00000152430 | BOLL | -0.20 | - | -22.03 | 6.26E-11 | - | - |
| 14 | ENSG00000135862 | LAMC1 | -2.23 | - | 21.80 | 1.20E-10 | - | Vδ3 (UC): -14.21 / 6.65E-06 |
| 15 | ENSG00000147180 | ZNF711 | -0.07 | - | -21.82 | 1.63E-10 | - | Vδ3 (UC): -4.50 / 0.03 |
| 16 | ENSG00000109927 | TECTA | 15.33 | 7.67E-06 | 21.05 | 1.71E-10 | Vδ3 (CD): 14.74 / 1.07E-06 | CD8 (CD): -16.63 / 2.81E-09 Vδ3 UC -6.82 / 0.01 |
| 17 | ENSG00000133243 | BTBD2 | 0.04 | - | -20.83 | 3.01E-10 | - | - |
| 18 | ENSG00000172005 | MAL | 0.02 | - | -21.59 | 3.01E-10 | Vδ2 (CD): 13.47 / 6.19E-05 Vδ3 (CD): 14.74 / 1.04E-05 Vδ2 (UC): 12.19 / 0.0002 Vδ3 (UC): 21.68 / 1.77E-12 | - |
| 19 | ENSG00000159885 | ZNF222 | -3.43 | - | -22.48 | 4.02E-10 | - | CD8 (CD): -22.42 / 1.62E-13 CD8 (UC): -22.26 / 2.07E-13 Vδ3 (UC): -4.93 / 0.02 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|-------|-------|----------|-------|----------|---|--|
| 20 | ENSG00000119699 | TGFB3 | 20.99 | 2.42E-10 | 20.50 | 4.22E-10 | - | MAIT (CD): -14.36 / 2.80E-06 Vδ3 (CD): -4.73 / 0.02 Vδ3 (UC): -9.61 / 0.0007 |
|----|-----------------|-------|-------|----------|-------|----------|---|--|

Tabell 13: iNK T-celle UC

4.8. V δ 1 T-celle CD

Totalt er det 768 signifikante gener, av de er 340 oppregulerte og 428 nedregulerte i V δ 1 T-celler i kontrasten CD vs. FK (**Vedlegg 1**).

Sialinsyrebindende Ig-lignende lektin-9 (SIGLEC9) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. SIGLEC9 er signifikant oppregulert i andre celler som CD8 og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. SIGLEC9 genet tilhører immunoglobulin-superfamilien. SIGLEC9 kan forbedre funksjonen til immunceller, og den reduserte aktiviteten kan føre til hyperaktivitet i immunfunksjoner (58).

CEBP- δ er signifikant oppregulert i CD og UC, og er tatt opp i CD8 CD. CEBP- δ er signifikant oppregulert i andre celler som CD8 og signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3.

Ubiquitin spesifikk peptidase-50 (USP50) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant oppregulert i UC. USP50 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 2 og er ikke nedregulert i andre celler. USP50 muliggjør proteinspesifikk protease-aktivitet ved å øke aktivering i ulike prosesser (58). Regulering av nukleotid-binding domene, leucin-rik-inneholdende familie, pyrin-domeneinneholdende-3 (NLRP3)-inflammasome-kompleks sammenstilling (58, 69). NLRP3 er en kritisk komponent i det medfødte immunsystemet og regulerer ulike inflammatoriske prosesser (58, 70).

B- og T-lymfocyt assosiert (BTLA) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant oppregulert i UC. BTLA er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 3. BTLA har en immunregulerende rolle og virker på den adaptive immunresponsen ved å hemme B- og T-celler (58, 71).

Protein tyrosin fosfatase ikke-reseptor type-20 (PTPN20) er signifikant oppregulert i CD og UC. PTPN20 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og signifikant nedregulert i andre celler som CD8 og V δ 3. PTPN20 danner et produkt som tilhører tyrosinspesifikke protein-tyrosin-fosfataser, som påvirker aktiviteten til makrofager og mastceller (58, 72).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|----------------|--|-----------------|
| SIGLEC9 | Påvirker immunceller og immunfunksjoner. | Unik |
| CEBPD | Se tabell 1. | Finnes i CD8 CD |
| USP50 | Regulerer det medfødte immunsystemet og inflammatoriske prosesser. | Unik |
| BTLA | Hemmer B- og T-celler. | Unik |
| PTPN20 | Påvirker aktiviteten av makrofager og mastceller. | Unik |

Tabell 14: V δ 1 T-celle - CD utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|--|--|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000129450 | SIGLEC-9 | -28.98 | 2.95E-22 | -1.61 | - | CD8 (CD): 10.83 / 0.002 CD8 (UC): 10.96 / 0.002 | Vδ3 (UC): -16.76 / 3.01E-07 |
| 2 | ENSG00000221869 | CEBPD | 20.34 | 1.29E-21 | 17.11 | 3.42E-13 | CD8 (CD): 17.03 / 4.82E-16 CD8 (UC): 12.79 / 9.27E-08 | Vδ3 (CD): -15.64 / 8.14E-10 Vδ3 (UC): -15.76 / 2.94E-10 |
| 3 | ENSG00000108509 | CAMTA2 | -22.85 | 1.35E-21 | -3.94 | 0.02 | iNK (CD): 14.28 / 6.02E-06 iNK (UC): 16.68 / 1.31E-07 | Vδ3 (CD): -9.77 / 0.0001 |
| 4 | ENSG00000170236 | USP50 | -22.04 | 2.00E-18 | 0.15 | - | Vδ2 (UC): 2.17 / 0.04 | - |
| 5 | ENSG00000186265 | BTLA | -23.57 | 2.73E-18 | 0.05 | - | Vδ3 (CD): 16.97 / 3.25E-08 | Vδ3 (UC): -5.19 / 0.02 |
| 6 | ENSG00000164402 | SEPTIN8 | -23.46 | 2.78E-18 | -0.54 | - | - | - |
| 7 | ENSG00000166780 | BMERB1 | -23.11 | 4.35E-17 | -0.87 | - | MAIT (CD): 19.54 / 2.76E-12 MAIT (UC): 17.92 / 4.79E-10 | iNK (CD): -17.82 / 4.06E-08 |
| 8 | ENSG00000169683 | LRRC45 | -28.56 | 2.11E-16 | -0.45 | - | CD8 (CD): 8.11 / 0.03 CD8 (UC): 8.73 / 0.01 | Vδ3 (CD): -27.70 / 8.60E-15 MAIT (UC): -26.31 / 2.34E-14 Vδ2 (UC): -15.84 / 7.92E-05 |
| 9 | ENSG00000169188 | APEX2 | -23.15 | 1.03E-15 | -0.63 | - | - | Vδ3 (UC): -19.12 / 3.18E-10 CD8 (CD): -4.68 / 0.03 |
| 10 | ENSG00000161091 | MFSD12 | -20.51 | 4.11E-15 | -0.67 | - | - | Vδ2 (UC): -4.52 / 0.02 Vδ3 (UC): -16.36 / 2.12E-08 |
| 11 | ENSG00000049167 | ERCC8 | -20.95 | 5.60E-15 | 0.24 | - | Vδ2 (UC): 3.23 / 0.03 | - |
| 12 | ENSG00000143570 | SLC39A1 | -23.47 | 1.09E-14 | -0.02 | - | MAIT (CD): 17.32 / 9.69E-08 MAIT (UC): 16.84 / 1.23E-07 | - |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|-------------|--------|----------|-------|----------|--|---|
| 13 | ENSG00000164978 | NUDT2 | 20.35 | 1.87E-14 | 19.95 | 3.56E-14 | CD8 (CD): 3.85 / 0.02 CD8 (UC): 7.08 / 0.005 Vδ2 (UC): 3.49 / 0.03 | - |
| 14 | ENSG00000277726 | IGHV3OR16-9 | -27.14 | 2.02E-14 | 0.05 | - | iNK (CD): 16.43 / 0.0002 iNK (UC): 14.81 / 0.0007 Vδ3 (CD): 20.24 / 1.70E-07 | Vδ2 (UC): -21.83 / 1.44E-09 Vδ3 (UC): -10.99 / 0.003 |
| 15 | ENSG00000145416 | MARCHF1 | 18.99 | 2.18E-14 | 19.19 | 5.59E-15 | Vδ3 (CD): 21.18 / 1.27E-15 Vδ3 (UC): 21.46 / 2.12E-16 | - |
| 16 | ENSG00000183690 | EFHC2 | 19.25 | 5.15E-14 | 20.89 | 1.29E-16 | Vδ3 (CD): 19.19 / 2.96E-12 Vδ3 (UC): 24.65 / 3.64E-20 | - |
| 17 | ENSG00000188706 | ZDHHC9 | -24.71 | 1.02E-13 | -0.20 | - | CD8 (CD): 13.74 / 0.0002 CD8 (UC): 9.35 / 0.01 | Vδ3 (UC): -27.81 / 1.42E-16 |
| 18 | ENSG00000149474 | KAT14 | -28.30 | 1.03E-13 | -0.87 | - | iNK (CD): 15.79 / 0.002 iNK (UC): 15.73 / 0.0007 | CD8 (CD): -14.85 / 0.0001 |
| 19 | ENSG00000204179 | PTPN20 | 24.23 | 1.11E-13 | 18.19 | 7.61E-08 | Vδ3 (CD): 20.91 / 2.89E-09 | CD8 (UC): -4.79 / 0.02 Vδ3 (UC): -5.72 / 0.02 |
| 20 | ENSG00000174348 | PODN | -27.04 | 1.11E-13 | -0.71 | - | CD8 (CD): 8.99 / 0.01 CD8 (UC): 9.02 / 0.01 Vδ3 (CD): 24.35 / 4.75E-10 Vδ3 (UC): 16.22 / 7.63E-05 | MAIT (CD): -14.41 / 0.0009 NK (CD): -14.70 / 0.001 |

Tabell 15: Vδ1 T-celle CD

4.9. V δ 1 T-celle UC

Totalt er det 968 signifikante gener, av de er 383 oppregulerte og 585 nedregulerte i V δ 1 T-celler i kontrastene UC vs. FK (**Vedlegg 1**).

TLE1 familie medlem-1, transkripsjonell korepressor (TLE1) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. TLE1 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. TLE1 kan muliggjøre protein-bindings-aktivitet, transkripsjons-korepressor-aktivitet og er involvert i negativ regulering av NF- κ B (58, 73).

Karboksyptidase vitellogenin-lignende (CPVL) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. Genet er signifikant oppregulert i andre celler som MAIT, V δ 2 og V δ 3, og er signifikant nedregulert i andre celler som MAIT og V δ 3. CPVL danner karboksyptidase-proteinet som har ansvar for trimming av peptider, og kan være involvert i antigenpresentasjon og i den inflammatoriske proteasekaskaden (58).

Heat-shock protein familie-A (HSP70) medlem-5 (HSPA5) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. Hspa5 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. HSPA5 koder for et protein som tilhører HSP70-familien. Hsp70 befinner seg i lumen i det ER, og er involvert i folding og regulering av proteiner i ER. Hsp70 fungerer også som en regulator for ER-homeostase og apoptose (58, 74).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|--------------|---|-----------|
| TLE1 | Negativ regulering av NF- κ B. | Unik |
| CPVL | Antigenpresentasjon og inflammatorisk proteasekaskade | Unik |
| HSPA5 | Folding og regulering av proteiner i ER. | Unik |

Tabell 16: V δ 1 T-celle - UC utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|---------|-----------|----------|--|---|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ | Nedregulering ↓ |
| | | | | | | | Log2FC / P-verdi | Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000173085 | COQ2 | -0.32 | - | -29.14 | 6.77E-28 | Vδ3 (CD): 14.32 / 8.03E-06 CD8 (UC): 11.01 / 0.0002 Vδ3 (UC): 20.56 / 1.42E-12 | CD8 (CD): -11.36 / 0.0002 MAIT (CD): -20.61 / 1.62E-13 |
| 2 | ENSG00000261236 | BOP1 | -0.16 | - | -25.83 | 1.67E-26 | iNK (CD): 15.85 / 4.63E-07 iNK (UC): 13.13 / 0.0002 | Vδ3 (CD): -29.20 / 9.68E-30 |
| 3 | ENSG00000196781 | TLE1 | -0.45 | - | -22.60 | 6.25E-24 | - | - |
| 4 | ENSG00000106066 | CPVL | -0.06 | - | -28.70 | 6.67E-23 | Vδ2 (CD): 15.77 / 6.69E-07 MAIT (UC): 2.82 / 0.04 Vδ2 (UC): 16.27 / 1.11E-07 Vδ3 (UC): 21.86 / 4.04E-12 | MAIT (CD): -12.85 / 0.0001 Vδ3 (CD): -4.20 / 0.04 - |
| 5 | ENSG00000101199 | ARFGAP1 | -0.06 | - | -22.22 | 3.75E-21 | - | - |
| 6 | ENSG00000100601 | ALKBH1 | -0.29 | - | -25.14 | 6.70E-21 | Vδ3 (CD): 20.47 / 2.62E-12 Vδ3 (UC): 21.55 / 7.57E-14 | Vδ2 (CD): -2.65 / 0.04 |
| 7 | ENSG00000174827 | PDZK1 | -1.29 | - | -27.84 | 7.45E-21 | iNK (CD): 16.95 / 7.67E-06 | Vδ3 (CD): -12.37 / 0.0007 iNK (UC): -10.17 / 0.01 Vδ3 (UC): -12.18 / 0.0004 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|-----------|-------|---|--------|----------|--|--|
| 8 | ENSG00000272325 | NUDT3 | -0.10 | - | -28.84 | 1.21E-20 | iNK (CD): 17.23 / 1.12E-05 iNK (UC): 17.37 / 1.06E-05 CD8 (CD): 19.11 / 2.79E-10 | - |
| 9 | ENSG00000204381 | LAYN | -1.57 | - | -27.33 | 5.18E-20 | Vδ3 (CD): 24.96 / 1.37E-14 CD8 (UC): 12.52 / 0.0005 | Vδ3 (UC): -5.22 / 0.02 |
| 10 | ENSG00000165879 | FRAT1 | -0.35 | - | -26.34 | 1.03E-19 | Vδ3 (CD): 19.32 / 1.51E-09 Vδ3 (UC): 14.93 / 7.77E-06 | - |
| 11 | ENSG00000007923 | DNAJC11 | -0.10 | - | -20.02 | 2.63E-19 | - | Vδ3 (CD): -18.37 / 2.12E-14 |
| 12 | ENSG00000044574 | HSPA5 | -0.28 | - | -25.38 | 5.25E-18 | - | - |
| 13 | ENSG00000179041 | RRS1 | 0.16 | - | -22.57 | 1.99E-17 | iNK (CD): 15.66 / 6.93E-06 iNK (UC): 17.03 / 9.02E-07 | |
| 14 | ENSG00000149636 | DSN1 | -0.08 | - | -21.76 | 2,74E-17 | - | MAIT (UC): -4.93 / 0.01 |
| 15 | ENSG00000135631 | RAB11FIP5 | -0.28 | - | -21.68 | 2.76E-17 | iNK (CD): 13.83/ 5.26E-05 iNK (UC): 12.88 / 0.001 | - |
| 16 | ENSG00000171298 | GAA | -0.08 | - | -27.27 | 3.51E-17 | - | Vδ2 (CD): -11.08 / 0.003 Vδ3 (CD): -23.99 / 4.69E-12 MAIT (UC): -11.42 / 0.001 |
| 17 | ENSG00000135617 | PRADC1 | -0.08 | - | -21.70 | 5.14E-17 | Vδ2 (CD): 18.45 / 1.78E-12 CD8 (UC): 5.36 / 0.01 | - |
| | | | | | | | Vδ3 (CD): 16.98 / 3.79E-07 | Vδ3 (UC): -4.43 / 0.04 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|---------|-------|----------|--------|----------|--|---|
| 18 | ENSG00000163528 | CHCHD4 | -3.24 | 0.04 | -24.47 | 6.43E-17 | | |
| 19 | ENSG00000183690 | EFHC2 | 19.25 | 5.15E-14 | 20.89 | 1.29E-16 | V δ 3 (CD): 19.19 / 2.96E-12 V δ 3 (UC): 24.65 / 3.64E-20 | - |
| 20 | ENSG00000103145 | HCFC1R1 | -0.06 | - | -20.32 | 1.55E-16 | - | - |

Tabell 17: V δ 1 T-celle UC

4.10. V δ 2 T-celle CD

Totalt er det 608 signifikante gener, av de er 345 oppregulerte og 263 nedregulerte i V δ 2 T-celler i kontrastene CD vs. FK (**Vedlegg 1**).

2'-5'-oligoadenylat syntetase-1 (OAS1) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. OAS1 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1 og iNK. OAS1 tilhører OAS-familieproteiner som har viktige roller innenfor den antivirale immunresponsen (58, 75).

Interleukin-18 (IL-18) er signifikant oppregulert i CD og signifikant nedregulert i UC. IL-18 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1 og V δ 3. IL-18 koder for IL-1 som tilhører cytokinfamilien. Cytokinet stimulerer både det medfødte- og adaptive-immunsystemet og befinner seg i en rekke immunceller (58).

NPR3-lignende, GATOR1-kompleks subenhet (NPRL3) er signifikant oppregulert i CD og UC. NPRL3 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. NPRL3 er en komponent av GTPase-aktivering protein mot Rags 1(GATOR1)-komplekset, som hemmer mammalian mot av Rapamycin (mTOR1)-signalveien (58). mTOR regulerer immunresponsen ved å stimulere ulike immunceller (58, 76).

2'-5'-oligoadenylat syntetase-lignende (OASL) er signifikant nedregulert i CD og er signifikant nedregulert i UC. OASL er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i CD8, MAIT og V δ 3. OASL kan muliggjøre DNA- og dobbeltrådet RNA-bindingsaktivitet (58). OASL kan være kritisk for det medfødte- og adaptive-antivirale-immunresponsen (58, 77).

LAIR2 er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC, og er nevnt i MAIT UC. LAIR2 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som MAIT.

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|--------------|---|--------------------------|
| OAS1 | Regulerer den antivirale immunresponsen. | Unik |
| IL-18 | Regulerer det medfødte- og adaptive-immunsystemet. | Unik |
| NPRL3 | Immunstimulerende effekten på ulike immunceller. | Finnes i V δ 2 UC |
| OASL | Regulere det medfødte- og adaptive-antivirale-immunresponsen. | Unik |
| LAIR2 | Se tabell 7. | Finnes i MAIT UC |

Tabell 18: V δ 2 T-celle - CD utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|--|--|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000089127 | OAS1 | -22.82 | 1.96E-22 | -1.44 | - | - | Vδ1 (CD): -3.99 / 0.01 Vδ1 (UC): -3.89 / 0.01 iNK (UC): -4.64 / 0.02 |
| 2 | ENSG00000178605 | GTPBP6 | -21.95 | 2.00E-21 | -0.92 | - | - | - |
| 3 | ENSG00000135316 | SYNCRIP | -24.75 | 5.03E-21 | 0.03 | - | - | - |
| 4 | ENSG00000150782 | IL-18 | 25.43 | 4.23E-20 | -13.32 | 3.12E-05 | - | Vδ1 (CD): -12.82 / 8.21E-05 Vδ1 (UC): -12.40 / 0.0001 Vδ3 (CD): -15.44 / 2.22E-06 Vδ3 (UC): -15.96 / 5.53E-07 |
| 5 | ENSG00000103148 | NPRL3 | 20.92 | 2.70E-18 | 18.82 | 4.94E-15 | - | - |
| 6 | ENSG00000257949 | TEN1 | -26.49 | 3.09E-18 | 0.01 | - | iNK (CD): 15.62 / 6.07E-05 iNK (UC): 14.87 / 0.0004 | - |
| 7 | ENSG00000272617 | COG8-PDF | 28.69 | 4.37E-18 | -15.26 | 9.77E-05 | CD8 (CD): 15.31 / 3.54E-05 CD8 (UC): 13.51 / 0.0003 | - |
| 8 | ENSG00000135114 | OASL | -28.12 | 1.20E-17 | -3.39 | 0.04 | - | CD8 (CD): -20.07 / 1.36E-09 MAIT (UC): -16.71 / 3.67E-06 Vδ3 (UC): -9.55 / 0.004 |
| 9 | ENSG00000013583 | HEBP1 | -24.63 | 1.31E-17 | -0.21 | - | Vδ3 (CD): 21.18 / 1.48E-11 Vδ3 (CD): 13.15 / 0.0001 | MAIT (CD): -6.37 / 0.01 |
| 10 | ENSG00000197980 | LEKR1 | 28.57 | 1.45E-17 | 27.56 | 2.19E-16 | CD8 (CD): 18.38 / 6.82E-08 CD8 (UC): 16.60 / 1.22E-06 | - |
| 11 | ENSG00000204564 | C6orf136 | -18.54 | 2.67E-17 | 0.15 | - | Vδ3 (UC): 2.99 / 0.04 | - |
| 12 | ENSG00000132773 | TOE1 | -22.54 | 3.27E-17 | -0.26 | - | CD8 (CD): 3.97 / 0.03 | MAIT (CD): -24.44 / 8.81E-20 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|---------|--------|----------|--------|----------|----------------------------|------------------------------|
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 12.77 / 5.28E-05 | |
| | | | | | | | CD8 (CD): 18.40 / 4.22E-07 | |
| 13 | ENSG00000164946 | FREM1 | 27.92 | 9.52E-16 | -11.46 | 0.004 | CD8 (UC): 10.30 / 0.009 | - |
| | | | | | | | Vδ3 (CD): 15.38 / 0.0001 | |
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 16.33 / 3.41E-05 | |
| 14 | ENSG00000168802 | CHTF8 | -26.50 | 1.13E-15 | -0.40 | - | Vδ3 (CD): 16.46 / 1.45E-05 | CD8 (UC): -17.92 / 1.53E-07 |
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 20.03 / 1.45E-08 | |
| | | | | | | | iNK (UC): 13.56 / 0.002 | |
| 15 | ENSG00000213714 | FAM209B | -28.50 | 1.13E-15 | -0.10 | - | iNK (UC): 13.92 / 0.004 | Vδ3 (CD): -14.12 / 0.0009 |
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 23.29 / 7.27E-10 | - |
| 16 | ENSG00000167618 | LAIR2 | -20.46 | 1.13E-15 | -0.26 | - | - | MAIT (UC): -22.29 / 1.37E-18 |
| | | | | | | | MAIT (CD): 11.97 / 0.005 | |
| | | | | | | | MAIT (UC): 4.82 / 0.04 | |
| 17 | ENSG00000258366 | RTEL1 | -28.44 | 5.50E-15 | -0.11 | - | Vδ3 (CD): 10.93 / 0.003 | - |
| | | | | | | | Vδ3 (UC): 15.53 / 0.0001 | |
| | | | | | | | NK (UC): 10.58 / 0.02 | |
| 18 | ENSG00000204947 | ZNF425 | 17.24 | 7.00E-15 | 14.84 | 1.42E-10 | CD8 (UC): 6.37 / 0.001 | Vδ3 (UC): -13.49 / 1.34E-07 |
| | | | | | | | | MAIT (CD): -11.36 / 0.004 |
| 19 | ENSG00000114805 | PLCH1 | -25.66 | 1.33E-14 | -0.37 | - | Vδ3 (CD): 15.78 / 2.93E-05 | iNK (CD): -15.67 / 0.0004 |
| | | | | | | | | iNK (UC): -14.58 / 0.001 |
| 20 | ENSG00000154917 | RAB6B | -20.68 | 3.50E-14 | -0.27 | - | - | - |

Tabell 19: Vδ2 T-celle CD

4.11. V δ 2 T-celle UC

Totalt er det 635 signifikante gener, av de er 282 oppregulerte og 353 nedregulerte i V δ 2 T-celler i kontrastene UC vs. FK (**Vedlegg 1**).

Toll-liknende reseptor-4 (TLR4) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. TLR4 er signifikant oppregulert i andre celler som V δ 3 og ikke nedregulert i andre celler. TLR4 koder for TLR-familien, som gjenkjenner patogenlignendepeptider for aktivering av det medfødte immunsystemet (58).

Autofagi-relatert 4D, cysteinpeptidase (ATG4D) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant oppregulert i CD. ATG4D er signifikant oppregulert i andre celler som MAIT og er ikke nedregulert i andre celler. ATG4D koder for proteiner involvert i autofagi, som er en beskyttende prosess mot endogene og skadede forbindelser ved hjelp av lysosomer (58, 78).

Transformasjons vekstfaktor- β 1 (TGFB1) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. TGF- β 1 er signifikant oppregulert i andre celler som CD8 og er signifikant nedregulert i andre celler som CD8. TGF- β 1 stammer fra TGF- β -ligand proteiner, som regulerer celle-proliferasjon, -differensiering, -vekst og immunfunksjon (58).

NPRL3 er signifikant oppregulert i UC og CD, og er nevnt i V δ 2 CD. NPRL3 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler.

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|--------------|--|-----------------------------|
| TLR4 | Aktivering av det medfødte immunsystemet. | Unik |
| ATG4D | Bryter ned endogene og skadelige forbindelser. | Unik |
| TGFB1 | Regulerer cellulære funksjoner. | Unik |
| NPRL3 | Se tabell 17. | Finnes i V δ 2 CD |

Tabell 20: V δ 2 T-celle - UC utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|---|--|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000136869 | TLR4 | -1.53 | - | -29.27 | 3.21E-33 | Vδ3 (CD): 12.00 / 9.11E-05 Vδ3 (UC): 10.20 / 0.0004 | - |
| 2 | ENSG00000137266 | SLC22A23 | -0.40 | - | -29.16 | 1.11E-28 | CD8 (CD): 17.89 / 3.28E-11 CD8 (UC): 13.93 / 1.74E-06 Vδ3 (UC): 5.55 / 0.01 | - |
| 3 | ENSG00000130734 | ATG4D | 0.10 | - | -21.95 | 2.48E-25 | MAIT (UC): 4.06 / 0.01 | - |
| 4 | ENSG00000163491 | NEK10 | 0.009 | - | -28.98 | 1.17E-23 | CD8 (CD): 7.19 / 0.01 CD8 (UC): 15.52 / 6.64E-07 | Vδ1 (UC): -10.24 / 0.001 Vδ3 (UC): -4.76 / 0.03 |
| 5 | ENSG00000142528 | ZNF473 | -0.99 | - | -23.29 | 1.25E-20 | Vδ3 (CD): 20.28 / 1.49E-13 Vδ3 (UC): 13.79 / 2.75E-06 | Vδ1 (CD) -5.33 / 0.007 CD8 (UC): -3.57 / 0.02 Vδ1 (UC) -6.18 / 0.004 |
| 6 | ENSG00000143341 | HMCN1 | -0.26 | - | -24.22 | 1.33E-19 | Vδ3 (CD): 22.91 / 4.24E-15 | Vδ3 (UC): -8.73 / 0.002 |
| 7 | ENSG00000105329 | TGFB1 | -0.22 | - | -25.84 | 5.82E-19 | CD8 (CD): 13.10 / 0.0001 | CD8 (UC): -17.81 / 1.47E-08 |
| 8 | ENSG00000148985 | PGAP2 | -0.32 | - | -22.59 | 1.03E-18 | Vδ3 (UC): 6.93 / 0.004 | Vδ1 (UC): -3.01 / 0.04 |
| 9 | ENSG00000187862 | TTC24 | -0.74 | - | -22.35 | 1.18E-18 | - | MAIT (CD): -19.32 / 1.99E-13 |
| 10 | ENSG00000165972 | CCDC28 | 15.70 | 1.63E-07 | 23.92 | 2.82E-18 | - | MAIT (CD): -15.69 / 3.22E-07 |
| 11 | ENSG00000102225 | CDK16 | -2.88 | - | -22.24 | 3.05E-17 | - | Vδ3 (UC): -6.13 / 0.007 |
| 12 | ENSG00000197980 | LEKR1 | 28.57 | 1.45-17 | 27.56 | 2.19E-16 | CD8 (CD): 18.38 / 6.82E-08 CD8 (UC): 16.60 / 1.22E-06 | - |
| 13 | ENSG00000100162 | CENPM | -0.27 | - | -27.55 | 3.92E-16 | CD8 (CD): 14.43 / 0.0002 CD8 (UC): 13.95 / 0.0002 iNK (CD): 17.28 / 9.16E-05 iNK (UC): 9.93 / 0.02 | - |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|--------|-------|----------|--------|----------|--|--|
| 14 | ENSG00000182712 | CMC4 | -0.28 | - | -22.03 | 2.00E-15 | - | - |
| 15 | ENSG00000130193 | THEM6 | -1.47 | - | -21.64 | 2.67E-15 | - | V δ 1 (UC): -13.03 / 2.88E-05 V δ 3 (UC): -8.47 / 0.002 |
| 16 | ENSG00000100908 | EMC9 | -0.22 | - | -23.99 | 4.58E-15 | - | iNK (UC): -17.53 / 2.88E-06 |
| 17 | ENSG00000103148 | NPRL3 | 20.92 | 2.70E-18 | 18.82 | 4.94E-15 | - | - |
| 18 | ENSG00000008516 | MMP25 | -0.63 | - | -28.46 | 4.94E-15 | CD8 (CD): 10.45 / 0.01 V δ 1 (CD): 15.98 / 0.0002 V δ 1 (UC): 14.25 / 0.0006 V δ 3 (CD): 19.75 / 5.40E-07 V δ 3 (UC): 17.53 / 1.48E-05 | CD8 (UC): -17.07 / 1.82E-05 |
| 19 | ENSG00000099910 | KLHL22 | -0.07 | - | -27.97 | 4.94E-15 | CD8 (CD): 17.90 / 1.47E-06 CD8 (UC): 12.82 / 0.009 | V δ 3 (CD): -21.25 / 1.14E-07 V δ 3 (UC): -22.60 / 1.07E-06 |
| 20 | ENSG00000186472 | PCLO | -1.99 | - | -21.23 | 5.90E-15 | V δ 3 (CD): 19.13 / 1.23E-10 V δ 3 (UC): 18.42 / 3.27E-10 | - |

Tabell 21: V δ 2 T-celle UC

4.12. V δ 3 T-celle CD

Totalt er det 1801 signifikante gener, av de er 1261 oppregulerte og 540 nedregulerte i V δ 3 T-celler i kontrasten CD vs. FK (**Vedlegg 1**).

FOXH1 er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC, og er nevnt i iNK CD. FOXH1 er signifikant oppregulert i andre celler som NK, og ikke nedregulert i andre celler.

Kluster av differensiering-93 (CD93) er signifikant nedregulert i CD og UC, og er signifikant oppregulert i andre celler som CD8 men ikke nedregulert i andre celler. CD93 koder for celleoverflateglykoproteiner som er involvert i forskjellige biologiske prosesser som betennelse, celleadhesjon og angiogenese (58, 79).

TNF-superfamilie medlem-13 β (TNFSF13B) er signifikant nedregulert i CD og ikke signifikant nedregulert i UC. TNFSF-13 β er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. TNFSF-13 β koder for en cytokin som tilhører TNF-superfamilien. TNFSF-13 β er involvert i T- og B-celle-stimulering og dermed regulering av inflammatoriske prosesser (58).

TNF-reseptor superfamiliemedlem-10 α (TNFRSF10A) er signifikant oppregulert i CD og UC. Genet er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. TNFRSF-10 α koder for et protein som er medlem av TNF-superfamilien (58). TNFRSF-10 α fremmer aktivering av NF- κ β og dermed regulering av det medfødte- og adaptive-immunresponsen (80, 81).

Cap metyltransferase-1 (CMTR1) er signifikant nedregulert i CD og UC. CMTR-1 er ikke oppregulert i andre celler, og er signifikant nedregulert i andre celler som MAIT. CMTR-1 kan være involvert i IFN-signalveien (58).

Interleukin-15 reseptor subenhet- α (IL15RA) er signifikant nedregulert i CD og UC. IL-15R- α er ikke oppregulert i andre celler og er signifikant nedregulert i andre celler som V δ 1 og V δ 2. IL-15R- α koder for cytokinet IL-15 som øker celleproliferasjon og modulerer immunceller (58, 82).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|------------------|---|----------------|
| FOXH1 | Se tabell 9. | Finnes i NK CD |
| CD93 | Regulerer betennelse, celleadhesjon og angiogenese. | Unik |
| TNFSF13B | Regulering av T- og B-celler. | Unik |
| TNFRSF10A | Aktivering av NF- κ β -signalveien. | Unik |
| CMTR1 | Involvert i IFN-signalveien. | Unik |
| IL15RA | Øker celleproliferasjon og modulerer immunceller. | Unik |

Tabell 22: V δ 3 T-celle - CD utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|--|---|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ Log2FC / P-verdi | Nedregulering ↓ Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000261236 | BOP1 | -29.20 | 9.68E-30 | -2.61 | - | iNK (CD): 15.85 / 4.63E-07 iNK (UC): 13.13 / 0.0002 | Vδ1 (UC): -25.83 / 1.67E-26 |
| 2 | ENSG00000160973 | FOXH1 | -29.17 | 2.15E-29 | -2.31 | - | iNK (CD): 17.98 / 1.53E-08 iNK (UC): 14.31 / 1.62E-05 | - |
| 3 | ENSG00000165997 | ARL5B | -23.86 | 4.83E-26 | -5.16 | 0.007 | - | - |
| 4 | ENSG00000005471 | ABCB4 | -28.94 | 3.57E-25 | -1.01 | - | CD8 (CD): 12.07 / 0.0002 CD8 (UC): 13.99 / 3.36E-06 iNK (CD): 15.84 / 8.78E-06 iNK (UC): 13.14 / 0.0009 | MAIT (UC): -12.33 / 0.0001 |
| 5 | ENSG00000125810 | CD93 | -28.75 | 3.50E-24 | -8.95 | 0.001 | CD8 (CD): 10.63 / 0.0006 CD8 (UC): 11.25 / 0.0002 | - |
| 6 | ENSG00000102524 | TNFSF13B | -22.18 | 3.50E-24 | -0.008 | - | - | - |
| 7 | ENSG00000078053 | AMPH | -24.53 | 5.02E-24 | -0.41 | - | - | - |
| 8 | ENSG00000204922 | UQCC3 | 21.58 | 1.04E-23 | 20.04 | 8.76E-21 | - | - |
| 9 | ENSG00000072401 | UBE2D1 | 22.97 | 1.60E-22 | 23.11 | 8.30E-23 | - | - |
| 10 | ENSG00000111843 | TMEM14C | 22.62 | 1.02E-20 | 15.96 | 5.40E-11 | - | - |
| 11 | ENSG00000104689 | TNFRSF10A | 22.51 | 1.04E-20 | 18.54 | 1.37E-14 | - | - |
| 12 | ENSG00000160753 | RUSC1 | -22.11 | 1.11E-20 | -21.76 | 1.38E-20 | - | Vδ2 (CD) -3.77 / 0.01 |
| 13 | ENSG00000137200 | CMTR1 | -22.28 | 1.45E-20 | -4.64 | 0.016 | - | MAIT (UC): -3.59 / 0.02 |
| 14 | ENSG00000136367 | ZFHX2 | -28.82 | 2.62E-20 | -10.76 | 0.0006 | - | Vδ1 (CD): -10.06 / 0.001 Vδ2 (UC): -13.58 / 8.45E-05 |

| | | | | | | | | | |
|----|-----------------|---------|--------|----------|-------|----------|--|--|--|
| | | | | | | | | | CD8 (UC): -10.83 / 0.001 iNK (UC): -10.07 / 0.007 |
| | | | | | | | | CD8 (CD): 13.11 / 5.74E-05 | |
| 15 | ENSG00000169105 | CHST14 | -28.81 | 4.84E-20 | 0.39 | - | | CD8 (UC): 9.33 / 0.007 | - |
| | | | | | | | | Vδ2 (CD): 14.53 / 4.19E-05 | |
| | | | | | | | | Vδ2 (UC): 16.88 / 1.35E-07 | |
| 16 | ENSG00000100726 | TELO2 | -28.79 | 6.46E-20 | -1.00 | - | | iNK (UC): 15.03 / 0.0003 | CD8 (UC): -12.89 / 0.0003 Vδ1 (UC): -9.30 / 0.004 |
| | | | | | | | | MAIT (UC): 3.18 / 0.03 | |
| 17 | ENSG00000168781 | PPIP5K1 | -21.84 | 1.61E-19 | -3.76 | 0.03 | | iNK (UC): 2.94 / 0.04 | Vδ2 (UC): -3.23 / 0.02 |
| 18 | ENSG00000206530 | CFAP44 | 21.46 | 1.62E-19 | 17.16 | 8.30E-13 | | - | - |
| | | | | | | | | | Vδ1 (CD): -3.38 / 0.02 |
| 19 | ENSG00000134470 | IL15RA | -22.90 | 1.76E-19 | -8.27 | 0.0007 | | - | Vδ1 (UC): -5.03 / 0.007 Vδ2 (CD): -6.67 / 0.001 |
| | | | | | | | | | Vδ1 (UC): -18.10 / 1.69E-08 |
| 20 | ENSG00000126453 | BCL2L12 | -28.45 | 3.65E-19 | -0.37 | - | | iNK (CD): 12.41 / 0.005 iNK (UC): 15.69 / 0.0001 Vδ2 (CD): 13.62 / 0.0001 Vδ2 (UC): 11.52 / 0.001 | MAIT (UC): -22.19 / 7.54E-13 |

Tabell 23: Vδ3 T-celle CD

4.13. V δ 3 T-celle UC

Totalt er det 2191 signifikante gener, av de er 1206 oppregulerte og 985 nedregulerte i V δ 3 T-cellen i kontrasten UC vs. FK (**Vedlegg 1**).

A-kinase ankereprotein 1 (AKAP1) er signifikant oppregulert i UC og signifikant nedregulert i CD. AKAP1 er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. AKAP1 kan finnes seg i mitokondriet eller ER, og den funksjonelle rollen til genet er fortsatt ikke identifisert (58, 83).

Intraflagellar transport 57 (IFT57) er signifikant oppregulert i UC og CD, og er ikke oppregulert eller nedregulert i andre celler. IFT57 tilhører IFT-proteiner, som kan spille viktige roller i lymfocytter, slik som transport av T-celleantigenreseptorer og signalmediatorer (58, 84). IFT57 kan også påvirke den apoptotiske prosessen (85, 86).

COMM domeneinneholdende 5 (COMMD5) er signifikant nedregulert i UC og ikke signifikant nedregulert i CD. COMMD5 er ikke oppregulert i andre celler, men er signifikant nedregulert i andre celler som CD8. COMMD5 kan nedregulere-celleproliferasjon og -aktivering av NF- κ β (58, 87).

| Gen symbol | Gen funksjon | Kommentar |
|---------------|---|-----------|
| AKAP1 | Befinner seg i mitokondriet eller ER. | Unik |
| IFT57 | Kan påvirke den apoptotiske prosessen. | Unik |
| COMMD5 | Nedregulerer- celleproliferasjon og -aktivering av NF- κ β . | Unik |

Tabell 24: V δ 3 T-celle - UC utvalgte gener

| Gen nr. | Gen ID | Gen symbol | CD vs. FK | | UC vs. FK | | Andre celler | |
|---------|-----------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|---|------------------------|
| | | | Log2FC | P-verdi | Log2FC | P-verdi | Oppregulering ↑ | Nedregulering ↓ |
| | | | | | | | Log2FC / P-verdi | Log2FC / P-verdi |
| 1 | ENSG00000181215 | C4orf50 | -7.97 | 0.0001 | -22.46 | 7.92E-27 | Vδ1 (UC): 8.14 / 1.78E-05 | - |
| 2 | ENSG00000123552 | USP45 | -0.05 | - | -21.98 | 2.61E-24 | - | Vδ2 (CD): -3.99 / 0.02 |
| 3 | ENSG00000173482 | PTPRM | -0.79 | - | -25.15 | 1.30E-23 | iNK (CD): 8.15 / 0.006 Vδ1 (CD): 9.13 / 0.0002 Vδ1 (UC): 7.92 / 0.001 | - |
| 4 | ENSG00000174684 | B4GAT1 | -1.13 | - | -28.82 | 4.46E-23 | iNK (CD): 10.69 / 0.01 iNK (UC): 16.21 / 8.42E-06 Vδ1 (CD): 17.45 / 7.50E-09 | - |
| 5 | ENSG00000141504 | SAT2 | -0.35 | - | -23.31 | 4.46E-23 | - | Vδ1 (UC): -3.79 / 0.04 |
| 6 | ENSG00000072401 | UBE2D1 | 22.97 | 1.60E-22 | 23.11 | 8.30E-23 | - | - |
| 7 | ENSG00000121057 | AKAP1 | -9.10 | 0.0007 | 24.56 | 1.13E-22 | - | - |
| 8 | ENSG00000125962 | ARMCX5 | -0.67 | - | -24.07 | 1.75E-22 | - | - |
| 9 | ENSG00000125247 | TMTC4 | 0.05 | - | -22.51 | 1.75E-22 | MAIT (CD): 4.87 / 0.005 | - |
| 10 | ENSG00000013016 | EHD3 | 0.73 | - | -27.71 | 1.79E-22 | iNK (CD): 13.95 / 0.0001 iNK (UC): 15.01 / 6.03E-05 CD8 (CD): 14.50 / 4.69E-07 CD8 (UC): 10.52 / 0.001 | - |
| 11 | ENSG00000235863 | B3GALT4 | 0.53 | - | -27.77 | 2.30E-22 | MAIT (CD): 23.69 / 3.27E-17 MAIT (UC): 26.09 / 1.27E-21 | - |

| | | | | | | | Vδ1 (CD): 3.31 / 0.03 | |
|----|-----------------|--------|--------|----------|--------|----------|--|---------------------------|
| 12 | ENSG00000159917 | ZNF235 | -0.31 | - | -24.69 | 1.72E-21 | - | - |
| 13 | ENSG00000114446 | IFT57 | 20.00 | 6.85E-16 | 22.99 | 1.91E-21 | - | - |
| 14 | ENSG00000170619 | COMMD5 | -0.83 | - | -23.57 | 2.38E-21 | - | CD8 (CD): -5.65 / 0.008 |
| 15 | ENSG00000107281 | NPDC1 | -0.11 | - | -26.53 | 8.48E-21 | - | iNK (CD): -13.01 / 0.0004 |
| 16 | ENSG00000204922 | UQCC3 | 21.58 | 1.04E-23 | 20.04 | 8.76E-21 | - | - |
| 17 | ENSG00000114850 | SSR3 | 9.92 | 1.40E-14 | 11.93 | 1.00E-20 | - | - |
| 18 | ENSG00000160753 | RUSC1 | -22.11 | 1.11E-20 | -21.76 | 1.38E-20 | - | Vδ2 (CD): -3.77 / 0.01 |
| 19 | ENSG00000123983 | ACSL3 | -0.10 | - | -22.26 | 1.86E-20 | - | - |
| 20 | ENSG00000183690 | EFHC2 | 19.19 | 2.96E-12 | 24.65 | 3.64E-20 | Vδ1 (CD): 19.25 / 5.15E-14 Vδ1 (UC): 20.89 / 1.29E-16 | - |

Tabell 25: Vδ3 T-celle UC

5. Diskusjon

CD og UC er to komplekse sykdommer med flere faktorer, og IBD-patogenesen er fortsatt ikke fastlagt. Hovedårsaken til utviklingen og forekomsten studeres kontinuerlig. I denne masteroppgaven diskuteres noen gener i ukonvensjonelle T-celler basert på tilgjengelig informasjon, inkludert studier som har vist en signifikant sammenheng med IBD eller inflammatoriske- og autoimmune-sykdommer. Diskusjonen er delt i to deler; en gjennomgang av resultatene og diskusjon av metodene. I diskusjon av resultatene, blir de utvalgte genene gjennomgått og en mulig forklaring blir presentert basert på genuttryksanalysen og den potensielle funksjonen til hvert genet. Konklusjonene som trekkes her, er ikke et fasitsvar, men de bidrar til å øke forståelsen av de ulike genene i ukonvensjonelle T-celler. Dette gir innsikt i dysreguleringen av ulike gener og signalveier som er involvert i cellens funksjon. Det er verdt å merke seg at ikke alle genene har en tydelig sammenheng med cellens funksjon, og derfor involveres ikke alltid cellene i forklaringene og tolkningene. Det er viktig å huske at det er begrenset med informasjon om de ulike genene og deres sammenheng til sykdommen. Videre blir diskusjon av metode framlagt med mulige svakheter og styrker.

5.1. Diskusjon av resultat

5.1.1. Diskusjon av CD8 T-celle i CD

ADAMTS17

T-celler er med på å beskytte mot virusinfeksjoner, og må kunne bevege seg gjennom blod og lymfe for å nå betennelsesområdene. Dette kan kreve direkte kontakt og interaksjon med den ekstracellulære matrisen (ECM). ECM gir selvklebende substrater, som proteoglykaner og kollagen, for å oppmuntre og lette lymfocytters interaksjon. Ombygging av ECM må reguleres for å kontrollere bevegelsen til immunceller. Forstyrrelse i tilgjengeligheten av substrater og ombyggingen av ECM, har en betydelig innvirkning på granulocyt- og lymfocyt-migrasjon i ulike modellsystemer (88).

ADAMTS-familien består av mange enzymer, og en av medlemmene er ADAMTS5, som er nødvendig for immuncellemigrasjon til periferien for å bekjempe infeksjoner. Det har blitt påvist at ECM-enzymet ADAMTS5 spalter store proteoglykaner som aggrecan, som fører til ødeleggelser og nedbryting av viktige komponenter i ECM. Dette kan resultere i slitasjegikt, som er en autoimmun sykdom (88). ADAMTS-medlemmer som 1,4 og 5 er involvert i nedbrytningen av proteiner i den ECM, inkludert proteoglykaner som er viktige komponenter i tarmveggen. Det har blitt observert en positiv korrelasjon mellom ADAMTS-1, 4, 5 og IL-17A i cytokiner hos pasienter med UC (89).

Mulig tolkning

ADAMTS17 har en positiv FC noe som kan indikerer at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Når ADAMTS17 er mer aktiv kan enzymet påvirke den ECM, ved å øke nedbrytning av viktige komponenter. Dette kan føre til dysfunksjon, som igjen kan påvirke bevegelsen av immunceller til betennelsesområder. Redusert tilstedeværelse av immunceller i betennelsesområder kan føre til ukontrollert inflammasjon, og føre til økt betennelse og skade på tarmepitelceller. Utvikling eller forekomst av UC og CD kan være knyttet til mutasjoner i ADAMTS-17. Noen få studier tyder at forekomsten av visse genetiske sykdommer kan være relatert til mutasjoner i ADAMTS-17 (90).

CEBP- δ

CEBP- δ er en transkripsjonsfaktor som er involvert i ulike biologiske prosesser, inkludert celle- differensiering, -spredning og immunforsvar. Siden CEBP- δ er en transkripsjonsfaktor, kan funksjonen være avhengig av celletypen. Dette fører til at CEBPD må tolke signalene og tilpasse den cellulære responsen i spesifikke situasjoner (91). Ekspresjonsnivået av CEBP- δ er lavt i de fleste cellene under normale fysiologiske forhold. CEBP- δ kan aktiveres av eksterne stimuli som glukokortikoider, insulin og vekstfaktorer (91).

Ved inflammasjon kan CEBP- δ aktiveres av inflammatoriske faktorer som IL-6, LPS, IFN- α og IFN- γ , TNF- α , prostagaldin E2 og IL-1 β . Detaljene rundt disse signalveiene og responsive transkripsjonsfaktorer er mindre karakterisert. CEBP- δ kan samarbeide med NF- $\kappa\beta$ for å produsere IL-6. Aktivering av CEBP- δ har blitt observert ved mange autoimmune og alderassosierte kroniske betennesssykdommer, som aterosklerose, diabetes mellitus 2 og RA (91). I tillegg har CEBP- δ og TNF vist seg å være stabil oppregulert hos pasienter med UC og akutt hjerteinfarkt (92).

Mulig tolkning

CEBPD har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Siden genet er aktivt så kan man anta at genet er blitt aktivert av inflammatoriske faktorer, noe som kan bidra i forverring av UC og CD spesielt når genet produserer IL-6. Syntese og produksjon av IL-6 har effekt på kronisk betennelse og autoimmunitet (93).

CCR2

CCR2 er en kjemokin-reseptor for liganden CCL2, kjent som (MCP-1) (94). CCR2 uttrykkes hovedsakelig på monocytter og har sterke pro-inflammatoriske funksjoner og effekter (63). CCR2 er en G-proteinkoblede reseptor, og aktivering av ligandreseptorbinding fører til aktivering av intracellulære signalkaskader som medierer kjemotaktisk respons. CCR2 har en pro-inflammatoriske respons mediert av APC-er, T-celler og en anti-inflammatoriske respons mediert av regulatoriske T-celler. CCR2 kan uttrykkes på celler som makrofager, fibroblaster og endotelceller. CCR2-antagonister er potensielle terapeutiske midler for å forebygge, behandle eller lindre et CCR2-mediert inflammatoriske sykdommer som psoriasis, revmatoid artritt (RA), multipel sklerose (MS), astma og fedme (95).

Mulig tolkning

CCR2 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Ved nedregulert CCR2 funksjon, kan den pro-inflammatoriske responsen nedreguleres og dermed mindre inflammatoriske prosesser. Denne mekanismen kan være beskyttende for CD-pasienter, siden en studie har vist at CCR2 fører til akkumulering av CD4 T-celler i tyntarmen. En mulig hemming eller blokkering av CCR2 kan redusere akkumulering av T-celler og dermed terapeutisk effekt (96). En annen mulig tolkning, sett fra et annet perspektiv, er at redusert aktivitet av CCR2 reduserer beskyttelsen mot patogene mikroorganismer og dermed redusert aktivering av inflammatoriske responser. Redusert beskyttelse mot patogene kan øke betennelsen og dermed høyere risiko for sykdomsutviklingen.

GSTM1

Glutation S-transferaser (GSTs) er enzymer som har essensielle roller i cellen, som konjugering og avgiftning av giftige eller kreftfremkallende forbindelser, slik som ROS. Mutasjon i GST-enzymene kan føre til nedsatt enzymatisk funksjon, og dermed utilstrekkelig avgiftning av ROS. Dette kan modulere følsomheten for IBD. Biopsier av tykktarmsslimhinnen har vist økt produksjon av ROS hos IBD-pasienter sammenlignet med FK. Redusert enzymatisk funksjon av GST fører dermed til nedsatt fjerning av ROS, noe som kan bidra til en tilstand av oksidativ stress som kan utløse utbruddet av IBD. GST kan dele seg inn i 4 hovedklasser og en av de er GSTM1. Flere studier er blitt utført for å utforske sammenhenger mellom GSTM1 og mottakelighet for UC og CD, imidlertid forblir rollen til GSTM1 i progresjon ubestemt (97, 98).

Mulig Tolkning

GSTM1 har en negativt FC noe som kan indikerer at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Dette kan tyde på nedsatt fjerning av ROS, som øker oksidativ stress og dermed kan øke utbruddet av IBD.

LT- α

LT- α uttrykkes på CD4- og CD8 T-celler, NK-celler, B-celler og makrofager. LT- α er en cytokin som har viktige roller innenfor utviklingen og funksjonen til immunsystemet, reguleringen av betennelse og autoimmunitet (99). En vedvarende LT-signalering under kroniske sykdommer kan fremme betennelse (100). LT- α er den nærmeste homologen til TNF- α og kan være en alternativ for behandling av RA (99). LT- α er en nødvendig cytokin for å kunne kontrollere virale angrep, replikasjonsveier og produksjon av type I IFN (100).

Mulig tolkning

LT- α har en negativ FC noe som kan indikerer at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Dette kan indikerer at genet er mindre aktivt, og dermed kan reguleringen av betennelse og autoimmunitet reduseres. Nedregulert FC er også observert i V δ 3 CD. Nedregulering av genet i CD8 T-cellen og V δ 3 T-cellen kan ha en beskyttende effekt mot inflammasjon. En oppregulering i FC av genet er observert i iNK T-celler hos CD-pasienter. Denne oppreguleringen kan eventuelt tyde på økt regulering av betennelse og autoimmunitet, noe som kan forverre sykdommene. En studie har vist at hemming av LT-medierte hendelser kan kontrollere essensielle immunologiske mekanismer, som kreves for utvikling eller progresjon av IBD (101).

NCF2

NCF2 lager et protein som kalles neutrofil cytosolisk faktor 2, den er også kjent som p67-phox. NCF2 er en del av andre proteiner som danner enzymkompleks NADPH-oksidasase. Dette enzymkomplekse spiller en viktig rolle i immunsystemet, og er primært aktiv i fagocytter. Fagocytter fanger og ødelegger fremmede bakterier og sopp. NADPH-oksidasase regulerer aktiviteten til nøytrofiler, som spiller en viktig rolle i å justere den inflammatoriske responsen for å optimalisere tilheling og redusere skade i kroppen. Ved angrep og tilstedeværelse av fremmede mikroorganismer, stimuleres fagocytter og dermed utløser samling av NADPH-oksidasase. Enzymet deltar i en kjemisk reaksjon ved å omdanne oksygen til giftige molekyler som superoksid, som brukes for å generere flere andre giftige forbindelser som hydrogenperoksid og hypoklorsyre. Disse stoffene er svært giftige, reaktive forbindelser og er kjent som ROS. Fagocytterne benytter ROS for å drepe fremmede inntrengere og dermed hindre i at disse mikroorganismene reproduseres i kroppen og forårsaker sykdom (102, 103).

NCF2 er involvert i utvikling av kronisk granulomatøs sykdom. Det er en lidelse med økt risiko for å utvikle tilbakevendende episoder med infeksjon og betennelse, på grunn av svekket immunsystem. Denne sykdommen kommer på grunn av mutasjoner i NCF2-genet, og ikke setter i gang NADPH-oksidasase på en riktig måte. Dette resulterer i at nøytrofilaktiviteten ikke er regulert og sårbare individer får mange infeksjon og overdreven betennelse (104, 105).

Mulig Tolkning

NCF2 har en negativ FC noe som kan indikerer at genet har lavt uttrykk hos CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Dette kan tolkes med at NCF2-genet ikke er aktivt i lymfocytter for å produsere ROS, som kan beskytte mot fremmede mikroorganismer og forbindelser. Dette kan være assosiert i utvikling eller forverring av CD og UC. En studie har vist at p67-phox-varianten resulterer i delvis hemming av oksidasjonsfunksjonen som igjen er assosiert med en undergruppe av IBD (VEO-IBD). Samme studie foreslår av NADPH-oksidasjonskomplekset er assosiert med CD (106).

5.1.2. Diskusjon av CD8 T-celle i UC

TNFAIP8L2

TNFAIP8L2 er en kritisk regulator for immunsystemet og opprettholder immunhomeostase, men dens cellulære funksjon og virkningsmekanisme er ikke fullt forstått. TNFAIP8L2 reduseres som respons på pro-inflammatoriske stimuli i makrofager og fungerer som et brems-molekyl og hemmer betennelse, lipidbiosyntese og mitokondriell respirasjon. TNFAIP8L2 kan være et immunsjekkpunktmolekyl for myeloide celler (107). TNFAIP8L2 er en negativ regulator for det medfødte- og adaptive-immunitet og deltar i inflammatorisk homeostase (108).

Mulig tolkning

TNFAIP8L2 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. TNFAIP8L2 er en negativ regulator for immunsystemet, som i vanlige forhold, reduserer og kontrollerer immunresponser. I dette tilfellet er genet redusert, dermed bremses eller hemmes TNFAIP8L2 for å gjennomføre de negative effektene på immunsystemet. Hemming av den hemmende regulatoren kan føre til ukontrollerte immunresponser.

P2RY14

P2RY14 er en G-proteinkoblede reseptor og er assosiert med immun- og inflammatoriske celler. Reseptoren kan bli aktivert selektivt av UDP-glukose og andre UDP-sukker (109). P2Y-reseptoren befinner seg i lymfoide vev som milt, benmarg og tymus, og uttrykkes på lymfocytter, makrofager, DC, mastceller, nøytrofiler og eosinofiler. Denne reseptorfamilien inndeles i åtte typer og kan regulere mange aspekter av immuncellefunksjon inkludert fagocytose og drap av patogener. Reseptoren kan regulere antigenpresentasjon, kjemotakse, lymfocytaktivering og cytokinproduksjon. Reseptorene er forløpet til et bredt spekter av infeksjonssykdommer, inflammatoriske og autoimmune-sykdommer (110).

Mulig tolkning

P2RY14 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Ved nedregulert uttrykk av P2RY14 kan det risikerer at reseptoren ikke utfører oppgavene på en riktig måte. Dette kan redusere de inflammatoriske beskyttelsesmekanismene mot patogener, og fører til økt betennelse og redusert beskyttelse mot sykdom. P2RY14 har vist en positiv sammenheng med UC (111).

PLEKHM2

PLEKHM2 er kjent som SKIP og spiller en viktig rolle i autofagi. Den kinesinavhengige transporten av lysosomer er sentralt i cellulær homeostase, lysosomfunksjon og eliminering av skadede cellulære proteiner og organeller. Dysregulering av denne banen kan forårsaker betydelig nedstrømseffekter med svekkelse av den autofagiske prosessen. Svikt i denne prosessen kan føre til kardiomyopati (112).

Mulig tolkning

PLEKHM2 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både UC- og CD-pasienter sammenlignet med FK. Oppregulering av PLEKHM2 kan være på grunn av økt konsentrasjon av patogene og fremmede substanser. Dette øker aktiviteten av autofagiske prosesser for å opprettholde homeostasen og eliminere skadelige proteiner.

ATG9B

Autofagi er en prosess for å bryte ned uønskede cytoplasmatiske stoffer og resirkulere næringsstoffer. Prosessen er involvert i det medfødte- og adaptive-immunresponsen og spiller en viktig rolle i interaksjon mot mikrober, lymfocytt utvikling, overlevelse og spredning (113). ATG9B kan være mutert og føre til utvikling av kolorektal kreft og andre sykdommer som lichen planus (114, 115). Autofagi er en viktig del i IBD-patogenesen og er med i utvikling av sykdom.

Mulig tolkning

ATG9B har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Ved nedregulering av autofagiske gener kan det påvirke det medfødte- og adaptive immunresponsen og dermed en eventuell forverring eller utvikling av UC.

5.1.3. Diskusjon av MAIT-celle i CD

CD40

CD40 og CD40L er reseptorproteiner som uttrykkes på ulike immunceller som CD8 T-celler, makrofager, DC-er, B-celler og MAIT-celler (116, 117). CD40-reseptorene har essensielle oppgaver i å aktivere immunsystemet og regulere immunresponsen mot skadelige substanser og infeksjoner (116). Flere studier har vist høyt uttrykk av CD40-reseptorene hos IBD-pasienter, noe som kan tyde på at CD40 kan spille en viktig rolle i økning av de inflammatoriske aktivitetene i tarmen (118, 119). Noen studier antyder at CD40- og CD40L interaksjoner med andre celler kan regulere oksidativ stress, noe som kan påvirke IBD-utviklingen (119).

Mulig Tolkning

CD40 har en negativ FC noe som kan indikerer at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. I andre celler som CD8 og V δ 2, er genet oppregulert med positiv FC. Det negative uttrykket av CD40-reseptorene på MAIT-celler kan skyldes at ikke alle MAIT-celler uttrykker CD40 (120). Lavt uttrykk kan også indikere mindre regulering av immunresponsen, noe som potensielt kan påvirke utviklingen av IBD. Den positive FC på CD8 og V δ 2 kan indikere økt i immunrespons og aktivering av immunsystemet.

KLRC3

KLRC3 er en genetisk komponent og et medlem av NKG2-familien, og er reseptorer som befinner seg på NK- og T-celler. Disse reseptorene er involvert i immunovervåkning av infiserte- og maligne celler, og de bidrar til å opprettholde kroppens forsvar mot sykdommer (121). Aktiv KLRC3 kan føre til aktivering av NK-celler og dermed stimulere andre immunceller til å produsere pro-inflammatoriske cytokiner (122).

Mulig tolkning

KLRC3 har en positiv FC noe som kan indikerer at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Dette tyder på at genet er mer aktivt og opprettholder kroppens immunforsvar, ved å produsere pro-inflammatoriske cytokiner.

FCER1G

FCER1G-reseptorer befinner seg på overflaten av immunceller som mastceller, APC-er og basofile granulocytter (58). Disse reseptorene er viktige for immunsystemet og allergiske reaksjoner. Binding mellom FCER1G-reseptorene og IgE kan føre til allergiske- eller immunologiske-reaksjoner, ved frigjøring av histaminer eller cytokiner (123). Endringer eller dysfunksjon i FCER1G-reseptorene kan påvirke immunresponsen og allergiske reaksjoner.

Mulig tolkning

FCER1G har en positiv FC noe som kan indikerer at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. FCER1G er aktivert og kan være involvert i immunologiske-reaksjoner, for å produsere ulike cytokiner som påvirker immunresponsen. Disse cytokinene kan spille en viktig rolle i utvikling og forekomst av IBD.

IGFBP7

IGFBP7 er et glykoprotein som binder seg til IGF-reseptoren i blodet og i andre cellulære væsker. Binding av IGFBP7 hemmer binding av IGF til IGF-reseptorer på celleoverflaten, noe som kan redusere de biologiske aktiviteten til IGF. Dermed hemmes regulering av cellevekst, differensiering, celleproliferasjon og overlevelse (124). IGF har en kjent pro-inflammatorisk effekt, og ved binding av IGFBP7 til IGF kan den anti-inflammatoriske effekten hemmes. Dette kan øke inflammatoriske effekter, og påvirke immunceller og immunresponsen (125).

Mulig tolkning

IGFBP7 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Økning av IGFBP7 fører til økt hemming av binding mellom IGF og IGF-reseptorene. Hemming av IGF reduserer pro-inflammatoriske effekter og dermed mindre beskyttelse mot skadelige substanser.

TRAF4

TRAF4 tilhører TRAF-proteinfamilien, som er assosiert med ulike immunfunksjoner. TRAF4 er involvert i celleproliferasjon, apoptose, immunitet, betennelsesrelaterte funksjoner og produksjon av ROS. Proteinene er overtrykt i en rekke svulster, og kan regulere dannelsen og utvikling av ulike krefttyper. TRAF4 fremmer immuncellemigrasjon og uttrykker glukokortikoid-indusert TNFR (GITR) på T- og B-celler og makrofager. TRAF4 antas å hemme funksjonen til Treg-celler og fremme T-celleaktivering. TRAF er en kritisk negativ regulator for NOD2-signalering. TRAF4 hemmer NOD2-indusert NF- κ B-aktivering, ved å binde seg direkte til NOD2 for å hemme NOD2-indusert bakteriedrap (126).

Mulig tolkning

TRAF4 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Ved redusert uttrykk av TRAF kan den hemmende effekten av NOD2 være redusert. Noe som kan føre til økt beskyttelse mot patogene og aktivering av NF- κ B.

HLA-DQ α 2

HLA-DQ α 2 koder for HLA-DQ molekylet, som tilhører humane leukocyttantigener (HLA) og MHC-molekyler. Dette genet spiller en avgjørende rolle i å skille mellom menneskelige proteiner og fremmede proteiner. Noe som er essensielt for immunforsvaret, sykdomsutvikling og beskyttelse mot skadelige substanser (127). HLA-DQ α 2 representerer en genetisk variant av HLA-DQ-genet og er involvert i antigenpresentasjon for T-celler. Gjenkjennelse av fremmede stoffer og presentasjon av disse er en kritisk prosess, for beskyttelse mot inntrengende substanser (128). Det er blitt påvist en assosiasjon mellom HLA-DQ α 2 og øvre GI-lidelser (129).

Mulig tolkning

HLA-DQ α 2 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykt hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Den positive økningen kan tolkes med at det er en høy terskel for gjenkjennelsen av fremmedstoffer og presentasjon til T-celler. Disse molekylene skal skille mellom fremmede- og ikke-fremmede-molekyler, og dermed initiere angrep mot fremmede molekyler.

XCL1

XCL1 er en kjemokin kjent som lymfotaktin og uttrykkes av forskjellige immunceller som CD8-, CD4-, $\gamma\delta$ -T-celler og NK-celler. Binding av kjemokiner til deres reseptorer kan føre til konformasjonsendring og utløse intracellulære signaler. XCL1 kan fremkalle kjemotaktiske funksjoner ved å binde seg til XCR1, som befinner seg på DC-er. Interaksjon mellom XCL1 og XCR1 spiller en viktig rolle i DC-er som å mediere immunrespons, tiltrekke lymfocytter til infeksjonssteder eller betennelsesområder. Ved lymfocytaktivering kan gjenkjennelse og angrep av patogene og infiserte celler gjennomføres (129).

Mulig tolkning

XCL1 har en positivt FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykt hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Det kan antyde at kjemokinet uttrykkes av mange immunceller, noe som kan tiltrekke inflammasjon eller betennelsen til det infiserte området.

5.1.4. Diskusjon av MAIT-celle i UC

LAIR2

LAIR2 tilhører tyrosin-basert inhibitoriske motivbærende reseptorer og uttrykkes på ulike PBMC som NK-celler, T- og B-celler, monocytter og DC-er. LAIR2 kan fungere som en hemmende reseptor på NK-celler og T-celler. Den hemmende aktiviteten i immunsystemet hindrer overdreven immunrespons, noe som reduserer autoimmunitet og opprettholder immuntoleranse (130).

Mulig tolkning

LAIR2 har en negativt FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Den hemmende effekten av LAIR2 er redusert, og dermed kan det føre til hemming av den hemmende reseptoren. Dette kan øke immunresponsen på normale molekyler, og fører til overdreven og unødvendig reaksjon.

HLA-DRβ5

HLA-DRβ5 er en antigenkompleks og tilhører HLA-klasse II-reseptorfamilien. Dette molekylet har en viktig rolle i immunsystemet ved å presentere fremmede peptider til CD4 T-celler. Presentasjon av peptidene er nødvendig for å initiere immunrespons mot patogener som bakterier og virus (128).

Mulig tolkning

HLA-DRβ5 har en positivt FC som indikerer at genet har høyt uttrykk hos både UC- og CD-pasienter sammenlignet med FK. HLA-DRβ5 gjenkjenner flere peptider og presenterer det til cellen, noe som kan øke eller forverre immunresponsen når det ikke er nødvendig.

5.1.5. Diskusjon av iNK T-celle i CD

HMGB3

HMGB3 er et protein som har viktige oppgaver i DNA-rekombinasjon, -reparasjon og -replikasjon. Noen proteiner kan fungere som cytokiner for å mediere betennelses-, skade- og infeksjonsresponsen. HMGB3 er involvert i regulering av det medfødte immunsystemet og differensiering av røde- og hviteblodceller samt B-lymfocytter for å opprettholde homeostasen (131, 132). HMGB3 uttrykkes normalt med lave nivåer i voksen vev, men er ofte oppregulert i tumorvev. HMGB3 fungerer som en onkogen, fremmer utviklingen og forekomsten av tykktarmskreft, brystkreft og livmorhalskreft (131).

Mulig tolkning

HMGB3 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Økning av HMGB3 kan indikere økt sykdomsaktivitet og dermed mer aktivitet i cytokiner som medierer betennelses- og infeksjonsresponsen. Ved høye konsentrasjoner av fremmede mikroorganismer, kan HMGB3 regulere differensiering av immunceller, for å opprettholde homeostasen.

ACVR1

ACVR1 koder for TGF- β reseptor superfamilien, som er involvert i en rekke biologiske prosesser, inkludert utvikling og regulering av bein, hjerte, brusk og nervesystemet (133). TGF- β er en vekstfaktor som regulerer ulike grunnleggende cellulære prosesser og viktige funksjoner, som spredning, differensiering, apoptose, vevsremodellering, homeostase og cellekommunikasjon (134). Unormal aktivitet i ACVR1 kan føre til økt produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner gjennom en økning i NF- κ B (135).

Mulig tolkning

ACVR1 har en positiv FC noe som indikere at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Økt eller unormal aktivitet av ACVR1, kan føre til økt produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner som regulerer immunresponsen. Denne reguleringen kan beskytte mot fremmede eller skadelige mikroorganismer, og dermed redusert sykdomsutvikling.

TGF- β 3

TGF- β 3 koder for TGF- β 3-proteinet, som finnes i hele kroppen og er nødvendig for cellulære og biologiske prosesser. TGF- β 3 binder seg til ulike reseptorproteiner på cellene og regulerer cellulære aktiviteter. Mutasjoner i TGF- β 3 kan oppstå og føre til ulike sykdommer (136). TGF- β 3 er involvert i forskjellige biologiske prosesser, inkludert celledifferensiering, proliferasjon, sårheling og fibrose (137). Studier har vist forhøyet ekspresjon av TGF- β 3 i LP hos pasienter med aktiv CD og UC (138).

Mulig tolkning

TGF- β 3 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. TGF- β 3 kan bidra til fibrose og sårheling av tarmvevet.

JMJD8

JMJD8 tilhører en klasse proteiner som inneholder Jumonji C-domenet, som er essensielt for den enzymatiske aktiviteten. Denne proteinklassen består av 33 familiemedlemmer og regulerer ulike signal- og transkripsjonsveier og påvirker forskjellige biologiske aktiviteter. JMJD8 er sterk uttrykt i adipocytter og reguleres av metabolske og ernæringsmessige tilstander. Det påvirker flere pro-inflammatoriske gener og kan utløse betennelse gjennom celle-til celle kommunikasjon i makrofager. JMJD8 samhandler med interferon regulatorisk faktor 3 (IRF3), en pro-inflammatorisk faktor som styrer betennelse og insulinfølsomhet (139). JMJD8 fungerer som en positiv regulator for TNF-indusert NF- κ B signalering, noe som kan ha biologiske effekter som betennelse, immunitet, apoptose og celleproliferasjon. Feilregulering av TNF-signalering kan være hovedårsaken til kroniske inflammatoriske sykdommer og tumordannelse (140).

Mulig tolkning

JMJD8 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Den økte uttrykket av JMJD8 kan spille en rolle i utviklingen eller reguleringen av sykdomsutviklingen både ved CD og UC. Ved å samhandle med IRF3 og positiv regulering av NF- κ B.

MPL

MPL-genet koder for trombopoietin-reseptor (TPO-R), som fremmer celle-vekst, -deling og -spredning. MPL-reseptoren aktiveres ved binding av TPO og fører til vedlikehold av hematopoietiske stamceller og stimuleringen av JAK/ signal transduser og aktivator av transkripsjonsprotein (STAT)-signalveien (141). JAK/STAT signalveien kontrollerer inflammatoriske responser og hematopoiesis (142).

Mulig tolkning

MPL har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Den positive økning kan indikere at MPL er involvert i regulering av inflammatoriske prosesser.

FOXH1

FOXH1 kan aktivere TGF- β som er assosiert med tumorutvikling, progresjon og immunregulering. Overuttrykk av FOXH1 er assosiert med utvikling av kolorektal kreft, noe som fremmer spredning, migrasjon og invasjon av kreftceller (143).

Mulig tolkning

FOXH1 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. FOXH1 kan regulere immunsystemet og kan dermed påvirke forekomst og utvikling av IBD.

5.1.6. Diskusjon av iNK T-celle UC

SLAMF1

SLAMF1, også kjent som CD150, er en celleoverflate-reseptor som er involvert i reguleringen av både det medfødte- og adaptive immunsystemet. CD150 fungerer som en markør for aktive T- og B-celler, monocytter og DC-er (68). CD150 regulerer fosforyleringen av MAPK-kaskaden, som er involvert i celleproliferasjon, differensiering og apoptose (144). Studie fra 2021 angir at sirkulerende SLAMF1 øker hos pasienter med mindre aktiv CD-sykdom (145).

Mulig tolkning

SLAMF1 har en negativ FC noe som kan indikerer at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av SLAMF1 kan tyde på at reguleringen av immunsystemet er svekket eller redusert, noe som kan påvirke inflammasjonen eller betennelsesprosessen.

CD40LG

CD40LG uttrykkes hovedsakelig på CD4 T-celler og binder seg til CD40-reseptorene på B-celler. Dette initiere immunresponsen, inkludert aktivering av B-celler, differensiering og produksjon av antigener mot patogener. Interaksjonen som dannes mellom CD40LG og CD40 er nødvendig for T-celleavhengig immunrespons (146).

Mulig tolkning

CD40LG har en positiv FC noe som kan indikerer at genet har høyt uttrykk hos CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Økt aktivitet av CD40LG er nødvendig for aktivering av T-celler, og dermed bedre beskyttelse og forsvar mot patogener.

TRIM61

TRIM61 tilhører underfamilien RING-type E3-ubiquitin ligase-familien og er involvert i ulike cellulære funksjoner som autofagi og immunrespons. TRIM-proteiner kan påvirke viral replikasjon ved å regulere de anti-virale immunresponsene (147). TRIM-proteiner regulerer et bredt spekter av cellulære mekanismer som celle-differensiering, -transkripsjon, -spredning og immunregulering. TRIM er involvert i utvikling av forskjellige sykdommer som virusinfeksjoner, kreft, autoimmune lidelser og IBD. Hvordan TRIM-proteinene er involvert i IBD-patogenesen er fortsatt ukjent (148).

Mulig tolkning

TRIM61 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Ved redusert aktivitet av genet kan det føre til redusert -autofagi, -immunrespons og nedregulert anti-viral immunrespons.

LAMC1

Tarmepitelceller befinner seg i den ECM som kalles basalmembran. Basalmembranen er et viktig forankringssted for tarmepitelcellene, og regulerer deres spredning, differensiering og dannelse av ekstracellulære proteininteraksjoner. Den består av lamininer som er ikke-kollagene proteiner, og spiller en essensiell rolle i samspillet mellom ECM og tarmepitelceller. Lamininer er sammensatt av α -, β - og γ -kjede. Gamme-kjeden koder for LAMC1-genet. LAMC1-genet produseres av epitelceller og mesenkyale celler, og er viktig for basalmembranens regulering og integritet. En studie har vist økt nedbrytning av proteiner i basalmembranen hos CD-pasienter (149).

Mulig tolkning

LAMC1 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Økt aktivitet av LAMC1 kan tiltrekke immunceller til betente områder og potensielt bidra til regulering av inflammasjon.

MAL

MAL deltar i transport av proteiner til epitelceller som uttrykkes hovedsakelig på mageslimhinnen. MAL hemmer spredning og metastasering av kreftceller ved å hemme STAT3 (150). MAL kan spille en betydelig rolle i regulering, differensiering og signalering av T-celler. Dette regulerer immunforsvaret for å gjenkjenne og bekjempe bakterier, virus og kreft (151).

Mulig tolkning

MAL er har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av MAL kan svekke reguleringen av T-celler og dermed redusere beskyttelsen mot bakterier, virus og kreft.

5.1.7. Diskusjon av V δ 1 $\gamma\delta$ -T-celle i CD

SIGLEC-9

SIGLEC-9 uttrykkes på NK-celler, finnes seg i perifert blod og er viktig for å bekjempe virusinfeksjoner. Hemming av SIGLEC kan styrke funksjonen til immunceller. Ved redusert aktivitet av SIGLEC kan det medføre hyperaktivitet av immunresponsen. SIGLEC-9 er oppregulert hos individer med kolorektal kreft og lungekreft (152).

Mulig tolkning

SIGLEC-9 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av SIGLEC-9 kan forbedre funksjonen til immunceller og dermed føre til bedre beskyttelse mot kreftceller og patogene mikroorganismer.

USP50

USP50 er nødvendig for å regulere proteiner som eliminerer skadet-molekyler. USP50 kan regulere immunresponser og betennelsesprosesser ved å regulere andre enzymer og signalveier. Som å regulere NLRP3 som er nødvendig for inflammatoriske prosesser (153, 154).

Mulig tolkning

USP50 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av USP50 kan redusere immunresponsen og betennelsesprosessene.

BTLA

BTLA tilhører CD29 superfamilien og uttrykkes på de fleste T- og B-celler. BTLA er involvert i utvikling av ulike sykdommer som inflammatoriske-, autoimmune- og infeksjons-sykdommer. Hemming av T-celler fører til redusert produksjon av IL-10 og IFN- γ . BTLA kan også begrense antall $\gamma\delta$ -T-celler, kontrollerer cytokinsekresjon og proliferasjon. Redusert produksjon av inflammatoriske cytokiner av $\gamma\delta$ -T-celler, fører til redusert beskyttelse mot patogener. V γ 9V δ 2 T-celler er hovedsakelig i perifert blod og beskytter mot kreft og mikrobielle peptider. BTLA uttrykkes mest på hvilende V γ 9V δ 2 T-celler og hemmer proliferasjon av disse (155).

Mulig tolkning

BTLA har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av BTLA fører til redusert aktivitet av T- og B-celler og dermed mindre beskyttelse mot patogener.

PTPN20

PTPN20 har en viktig rolle i regulering av signaltransduksjon fra utsiden til innsiden av cellen (156). Økning i PTPN20 fører til redusert antall aktiverte mastceller og makrofager, og økt antall aktiverte CD4 T-celler. PTPN20 har en essensiell rolle i aktivering av det

medfødte immunsystemet og beskyttelse mot fremmede mikroorganismer. Det er en sterk sammenheng mellom PTPN20 og utvikling av magekreft (72).

Mulig tolkning

PTPN20 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. PTPN20 har en essensiell rolle i aktivering av det medfødte immunsystemet. Det kan også spille en viktig rolle i beskyttelse mot fremmede substanser som utvikler IBD.

5.1.8. Diskusjon av V δ 1 $\gamma\delta$ -T-celle i UC

TLE1

TLE1 er et transkripsjonsprotein som er involvert i ulike biologiske prosesser som hematopoiesis og differensiering (73). Hemming av TLE1 fører til aktivering av NF- κ B og dermed aktivering av inflammatoriske signalveier (157). TLE1 kan regulere og danne interaksjoner med NOD2 som er involvert i IBD (158).

Mulig tolkning

TLE1 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av TLE1 fører til aktivering av NF- κ B, noe som fører til aktivering av inflammatoriske signalveier og dermed bedre beskyttelse mot fremmede substanser.

CPVL

CPVL er lokalisert i makrofager, konsentrert i ER, involvert i prosessering og transport av peptider for antigenpresentasjon (159, 160). Enzymet karboksypeptidase har ansvar for å trimme, modifisere og spalte bakteriens peptidoglykan til peptider. Disse peptidene kan ha en rolle i bakteriemorfologi og sykdomspatogenese (161).

Mulig tolkning

CPVL har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av CPVL fører til redusert antigenpresentasjon og dermed mindre beskyttelse mot skadelige patogener.

HSPA5

HSPA5 har viktige roller innenfor apoptose, celle-overlevelse, -signalering, -spredning, -invasjon, -betennelse og immunitetskontroll (74). HSPA5 kan hemme NF- κ B og holde den inaktivt. Ved ER-stress kan NF- κ B aktiveres og regulere inflammatoriske responser i cellen (162).

Mulig tolkning

HSPA5 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av HSPA5 kan føre til aktivering av NF- κ B og dermed beskytter mot fremmede eller skadelige substanser.

5.1.9. Diskusjon av V δ 2 $\gamma\delta$ -T-celle i CD

OAS1

OAS1 tilhører OAS-familieproteinene som bryter ned viralt RNA. Ved virusinfeksjoner produserer immunsystemet anti-virale cytokiner som IFN, en av de kraftigste anti-virale cytokiner. Aktivert IFN medierer OAS-proteiner for å sette i gang anti-virale signalveier (77). Dette fører til blokkering av viral replikasjon og til slutt apoptose av det infiserte cellen (163).

Mulig tolkning

OAS1 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av OAS1 kan tyde på ingen eller minimal viralt angrep.

IL-18

IL-18 er en cytokin som tilhører IL-1 familien og fremmer aktiviteten til det medfødte immunsystemet. IL-18 stimulerer både det medfødte- og adaptive-immunresponsen og virker på forskjellige immunceller som makrofager, NK-celler, B-celler, DC-er og Th1-celler for å produsere IFN- γ . Cytokinet har tydelig rolle i progresjon og utvikling av inflammatoriske- og autoimmune-sykdommer (164). IL-18 er oppregulert hos pasienter med CD og noe som tyder på at cytokinet er involvert i den lokale inflammatoriske responsen ved CD (165).

Mulig tolkning

IL-18 har en positiv FC noe som kan indikere at gene har høyt uttrykk hos CD-pasienter og negativ FC hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Økt aktivitet av IL-18 hos CD-pasienter kan tyde på at cytokinet er involvert i sykdomsutviklingen, men hos pasienter med UC er ikke IL-18 involvert i sykdomsprogresjon.

NPRL3

NPRL3 lager proteiner som kalles GATOR1 og regulerer mTOR-signalveien som er involvert i celle-vekst og -deling, overlevelse av celler, syntese av proteiner og celleproliferasjon (166). mTOR regulerer forskjellige immunceller som nøytrofiler, DC-er, makrofager, mast-, NK- og B-celler og $\gamma\delta$ -T-celler (76). mTOR-signalveien er involvert i aktivering, invasjon og migrasjon av immunceller noe som fører til økt betennelse. Ved hemming av mTOR-signalveien reduseres immuncelle aktiviteten (167). Aktivering av mTOR i epitelcellene kan føre til økt betennelsesreaksjoner i tarmen, noe som kan føre til IBD-utvikling (168).

Mulig forklaring

NPRL3 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Økning av NPRL3 fører til aktivering av mTOR, noe som øker betennelsesreaksjoner.

OASL

OASL1 aktiveres av IFN- α og er viktig for det medfødte- og adaptive anti-vitale immunresponsen (77). OASL aktiveres både av type-I- og type-II-IFN. OASL kan stimulere produksjon av IFN- $\alpha\beta$ og kan hemme produksjon av type-I-IFN (169).

Mulig tolkning

OASL har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos både CD-og UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert aktivitet av OASL kan svekke eller redusere beskyttelsen mot viralt-angrep.

5.1.10. Diskusjon av V δ 2 $\gamma\delta$ -T-celle i UC

TLR4

TLR4 er en PRR som tilhører det medfødte immunsystemet som gjenkjenner PAMPs fra virus, bakterier og andre patogener. TLR4 kan gjenkjenne visse DAMP som høymobilitetsgruppeboks 1 (HMGB1) og varmsjokkproteiner (HSP-er). TLR4 uttrykkes på celleoverflaten på forskjellige immunceller som makrofager og DC-er. Aktivering av TLR2 fører til produksjon av pro- og anti-inflammatoriske cytokiner og type-I-IFN. Dette kan føre til en inflammatorisk respons og hyperinflammasjon noe som kan være skadelig ved overstimulering. Dysregulering av TLR4 kan føre til progresjon av ulike sykdommer. TLR4 er viktig for å sette i gang immunresponsen mot infeksjonssykdommer som bakterielle, sopp- og virusinfeksjoner (170).

Mulig tolkning

TLR4 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Redusert TLR4 aktivitet kan føre til svekket gjenkjenning av skadelige substanser og dermed mindre aktivering av immunsystemet.

ATG4D

ATG4D tilhører autofagi-relaterte gener (ATG). Autofagi er en prosess som bryter ned defekt, gammelt og unødvendig celleinnhold ved å bruke lysosomer. Dette for å opprettholde celle-metabolisme, -homeostase og -overlevelse. Autofagi er delt inn i fem stadier: initiering, kjernedannelse, modning, fusjon med lysosomet og degradering. Autofagi kan være en viktig strategi for å forebygge eller behandle forskjellige sykdommer, som kreft (78).

Mulig tolkning

ATG4D har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Lav ATG4D aktivitet kan forårsake mindre kontroll av celle homeostasen og dermed sykdomsutvikling.

TGF β -1

TGF β -1-proteinet utløser ulike kjemiske signaler som regulerer celle-vekst, -deling og -bevegelse og kontrollert apoptose. TGF β -1 er involvert i sårheling og inflammatoriske prosesser (171).

Mulig tolkning

TGF β -1 har en negativt FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Lav TGF β -1 aktivitet kan redusere sårheling og inflammatoriske prosesser, som kan beskytte mot betennelse.

5.1.11. Diskusjon av V δ 3 $\gamma\delta$ -T-celle i CD

CD93

CD93 er et transmembrant glykoprotein som er involvert i flere celleprosesser inkludert betennelse, celleadhesjon og angiogenese. CD93 kommer til uttrykk i mange immunceller som monocytter, nøytrofiler, B- og NK-celler. CD93 kan inducere cytokinproduksjon i cellene, differensiering av monocytter til makrofaglignende celler, kan inducere celleadhesjon og øke fagocytiske aktiviteter. Differensiering av immunceller ved stimulering av TLR av lipopolysakkarider (LPS), fører til økt produksjon av cytokiner som IL-6, IL-1 β og TNF- α . Mutasjon i CD93 er sterkt assosiert med kolorektal kreft og psoriasis. CD93 er viktig for flere normale og patologiske tilstander for å modulere cellulære prosesser som betennelse og angiogenese (79)

Mulig forklaring

CD93 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Lav CD93 aktivitet kan redusere gjenkjennelse av LPS gjennom TLR, og dermed redusere produksjon av cytokiner som setter i gang beskyttelsesmekanismer mot skadelige- eller fremmede substanser.

TNFSF13B

TNFSF13 β tilhører TNF-superfamilien, som binder seg til ett eller flere TNF-reseptorer. Superfamilien består av 29 proteiner som initierer rekke fysiologiske funksjoner som utvikling og homeostase. TNFSF-proteiner kan fremme overlevelse eller inflammatoriske signalering, ved å drive inflammatorisk aktivitet i T- og B-lymfocytter. TNFSF13 β kalles BAFF og er en B-celleaktiverende faktor. For å redusere inflammatoriske prosesser og betennelse er det blitt utviklet TNF-hemmere som hemmer aktiviteten til TNF. TNF-hemmere brukes ved autoimmune sykdommer og er godkjent for behandling av psoriasis, CD, UC og RA (172).

Mulig forklaring

TNFSF13 β har en negativ FC noe som indikere at genet har lavt uttrykk hos CD-pasienter sammenlignet med FK. Lavere aktivitet av TNF-proteinet kan tyde på redusert aktivering av B- og T-celler, noe som kan øke inflammasjonsprosessen.

TNFRSF10A

TNFRSF-10 α tilhører samme familie som TNFSF-13 β , TNF-superfamilie. TNFRSF er en reseptorer som kalles TRAILR1 som er en spesifikk induser av apoptose og uttrykkes på mange tumorceller (172). TNFRSF-10 α er i stand til å aktivere NF- κ β -signalveien, som er en avgjørende for stimulering av immunresponsen (173).

Mulig forklaring

TNFRSF-10 α har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Dette kan være beskyttende og forebyggende mot sykdomsutvikling, for immunresponsen aktiveres mot inflammasjon eller betennelse.

CMTR1

CMTR1 kalles også IFN-stimulert protein, er forhøyet ved virusinfeksjoner i en rekke celler og er nødvendig for å fremme IFN-mediert induksjon. CMTR1 er identifisert som en onkogen i tykktarmen og funksjonen er knyttet til tykktarmskreft, men rollen forblir uklar. Hovedfunksjonen til CMTR1 er å regulere tumorcelleproliferasjon (174).

Mulig forklaring

CMTR1 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Nedreguleringen av CMTR1 kan eventuelt tyde på at det ikke er en virusinfeksjon og samt at den ikke kan aktivere IFN.

IL-15R- α

IL-15R- α er et IL-15-bindende protein som har høy affinitet til IL-15 og er avgjørende for å formidle funksjonen til CD8 T-celler og NK-celler (175). IL-15 har et bredt spekter av biologiske funksjoner i rekke celletyper. IL-15 er viktig i utvikling av inflammatoriske cytokiner og beskytter mot mikrober, parasitter ved å modulere immunceller i det medfødte- og adaptive immunsystemet (176).

Mulig forklaring

IL-15R- α har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos både CD- og UC-pasienter sammenlignet med FK. Dette kan tyde på at en eventuell binding mellom IL-15-reseptor og IL-15 ikke oppstår, og dermed ingen beskyttende effekt på fremmede mikroorganismer.

5.1.12. Diskusjon av V δ 3 $\gamma\delta$ -T-celle i UC

AKAP1

AKAP1 befinner seg i T-lymfocytter og de funksjonelle rollene til AKAP1 er fortsatt ikke identifisert (83). AKAP1 kan være involvert i å sette i gang mitokondriet mot viralt-angrep ved hjelp av det medfødte immunsystemet (177). AKAP1 koder for PKA som regulerer immunresponsen ved å hemme tidlige og sene faser av antigenindusert T- og B-celleaktivering (178).

Mulig forklaring

AKAP1 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. Økt aktivitet av AKAP1 kan ha en hemmende effekt på T- og B-celler og dermed negativ regulering av immunsystemet.

IFT57

IFT er et transportsystem som sikre transporten av molekyler fra cellekroppen til cilier. IFT kan regulere autofagi og rekruttere autofagiske prosesser (84). Aktivering av det apoptotiske-programmet har ansvar for å opprettholde homeostase i immunsystemet (85). Ved regulering av det apoptotiske-programmet kan det øke cellens immunrespons mot selvantigener (86, 179).

Mulig forklaring

IFT57 har en positiv FC noe som kan indikere at genet har høyt uttrykk hos både UC- og CD-pasienter sammenlignet med FK. Økning av IFT57 kan øke immunresponsen mot kroppens antigener, noe som kan føre til selvimmunitet og betennelse.

COMMD5

COMMD5 tilhører COOMD-familieproteiner som består av 10 familiemedlemmer. COMMD-proteinene er allestedsnærværende uttrykt og muliggjør protein-protein-interaksjoner. COMMD5 kan regulere negativt celleproliferasjon (58) og nedregulerer aktivering av NF- κ β (87).

Mulig forklaring

COMMD5 har en negativ FC noe som kan indikere at genet har lavt uttrykk hos UC-pasienter sammenlignet med FK. COOMD5 nedregulerer vanligvis NF- κ β , ved nedregulering av genet blir NF- κ β dobbel nedregulert, og dermed en hemmende effekt av NF- κ β .

5.2. Diskusjon av metode

5.2.1. Styrker

Metodene som ble brukt i den opprinnelige prospektive studien, var flowcytometri og RNA-seq. Disse metodene er komplekse og gir mye informasjon om celler, gener og proteiner, noe som danner et helhetlig bilde av genuttrykk i forbindelse med sykdom og inflammasjon. Prøvematerialet er unikt med både FK, UC- og CD-pasienter som inkluderer unike- og ulike-celler som ukonvensjonelle T-celler med V δ 1, V δ 2 og V δ 3. Det er få studier som kan undersøke alle $\gamma\delta$ -T-celleundergrupper samtidig, spesielt V δ 3-T-celler, på grunn av kostnader og utfordringer. Resultatene av den prospektive studien utgjør en solid samling av unike og varierte gener. Ved bruk av RNA-seq kan man måle mange gener samtidig og få ulike analyser av prøvene, i motsetning til protein-analyser, som gir spesifikke svar av prøvene.

RNA-seq gir en grundig karakterisering av gener, celler, sykdommer og pasienter. I tillegg gir den muligheten for å se hvordan cellene er regulert hos UC- og CD-pasientene og hvordan de skiller seg fra hverandre. Dette kan danne grunnlaget for å skille mellom UC og CD, noe som er vanskelig i utgangspunktet. I denne masteroppgaven ble kun genuttrykket analysert, men det er mulig å bruke flere metoder for å studere ulike aspekter av datasettet. Det er mulig å studere og analysere kliniske tester, biopsier og proteinanalyser som videre kan brukes i studier og undersøkelser. Genuttrykksanalysen i denne masteroppgaven inneholder få pasienter med begrenset material, men det er likevel et stort potensial for videre studier og undersøkelser. Dette kan både være en styrke og en svakhet i denne masteroppgaven.

5.2.2. Svakheter

I denne masteroppgaven ble genuttrykket analysert på en deskriptiv måte, noe som kan føre til uklare konklusjoner. For å trekke konkrete konklusjoner, er det nødvendig med funksjonelle analyser. Genuttrykksanalysen ble ikke gjennomført på en systematisk søkemetode, noe som kan øke risikoen for å overse essensiell informasjon om ulike gener, celler og signalveier. Det er få antall deltakere i denne genuttrykksanalysen og kan dermed ikke være representativt for resten av populasjonen. Det er også få prøver for å kunne generalisere disse resultatene på resten av befolkningen. Det lave utvalget gjør det vanskelig å klassifisere hvilken type UC og CD pasientene har.

Ved flowcytometri ble cellene sortert ut fra innsamlet material fra utvalget. Ved bruk av proteiner som gjenkjenner de ulike cellene på utsiden. Cellene ble sortert etter det man antar er T-celler eller $\gamma\delta$ -T-celler. Disse antakelsene kan være riktig, uspesifikk eller at sorteringen blir urein. Dette kan være en svakhet i FACS-metoden. Etter flowcytometri ble RNA-seq utført for å analysere hvilke gener RNA danner. Ved høyt uttrykk av genet, kan det danne høye konsentrasjoner av proteiner, men ikke alltid. Ved lavt uttrykk av genet, kan det danne lave konsentrasjoner av proteiner, men ikke alltid. Dette kan være en svakhet, for det er ukjent hvor mange proteiner som dannes ved høyt eller lavt uttrykk. En korrigeret p-verdi er benyttet i denne masteroppgaven.

6. Konklusjon

Genuttrykksanalysen gir en grundig karakterisering av ukonvensjonelle T-celler og viser genetiske forskjeller mellom UC, CD og FK. For å kunne trekke konkrete konklusjoner av genuttrykksanalysen, er det nødvendig å gjennomføre funksjonelle oppfølgingsstudier.

7. Referanser

1. Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. [Inflammatory bowel disease: IBD]. *Rinsho Byori*. 2009;57(6):527-32.
2. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(3):380-9.
3. Lirhus SS, Høivik ML, Moum B, Anisdahl K, Melberg HO. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Norway and the Impact of Different Case Definitions: A Nationwide Registry Study. *Clin Epidemiol*. 2021;13:287-94.
4. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820915043.
5. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
6. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:551.
7. Underhill DM, Braun J. Fungal microbiome in inflammatory bowel disease: a critical assessment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(5).
8. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:7247238.
9. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2652-64.
10. Kinchen J, Chen HH, Parikh K, Antanaviciute A, Jagielowicz M, Fawcner-Corbett D, et al. Structural Remodeling of the Human Colonic Mesenchyme in Inflammatory Bowel Disease. *Cell*. 2018;175(2):372-86.e17.
11. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: A Critical Regulator of Ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*. 2016;7.
12. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(1):13-27.
13. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2011;75(1):50-83.
14. Magalhaes JG, Sorbara MT, Girardin SE, Philpott DJ. What is new with Nods? *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(1):29-34.
15. Henderson P, Stevens C. The Role of Autophagy in Crohn's Disease. *Cells*. 2012;1(3):492-519.
16. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1088-100.
17. Klein A, Eliakim R. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(4):1084-92.
18. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327-39.e4.
19. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(10):965-90.
20. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21-46.
21. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):63-101.

22. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed: Saunders; 2010.
23. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
24. Ferretti F, Cannatelli R, Monico MC, Maconi G, Ardizzone S. An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9):2302.
25. Legemiddelhåndboka. 5-Aminosalisylsyreforbindelser: 21.01.2021; 2021 [updated 21.01.2021. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L12.9.1/5-Aminosalisylsyreforbindelser>.
26. Muse NA. Immunmodulerende midler Store medisinske leksikon2022 [updated 22. februar 2022. Available from: https://sml.snl.no/immunmodulerende_midler.
27. Eriksen EB. Biologiske legemidler: Store medisinske leksikon; 2023 [updated 26. januar 2023. Available from: https://sml.snl.no/biologiske_legemidler.
28. Adalimumab: Norsk legemiddelhåndbok 2022 [updated 10.09.2022. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L17.2.1/Adalimumab>.
29. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 2022.
30. Ustekinumab: Norsk legemiddelhåndbok; 2021 [updated 18.02.2021. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L17.2.9/Ustekinumab>.
31. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):201.
32. Herrera-deGuise C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, Borruel N. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Medicine*. 2023;10.
33. Li Y, Zhu W. Chapter 24 - Common Complications of Surgery for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. In: Shen B, editor. *Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications*: Academic Press; 2018. p. 273-86.
34. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;12(1):1-16.
35. Shinde SB, Kurhekar MP. Review of the systems biology of the immune system using agent-based models. *IET Syst Biol*. 2018;12(3):83-92.
36. Immunsytemet: Store norske leksikon 2022 [updated 15. februar 2022. Available from: <https://sml.snl.no/immunsytemet>.
37. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;23(1):2-13.
38. Catalan-Serra I, Sandvik AK, Bruland T, Andreu-Ballester JC. Gammadelta T Cells in Crohn's Disease: A New Player in the Disease Pathogenesis? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(9):1135-45.
39. Roberts S, Girardi M. Conventional and Unconventional T Cells. In: Gaspari AA, Tying SK, editors. *Clinical and Basic Immunodermatology*. London: Springer London; 2008. p. 85-104.
40. Casalegno Garduño R, Däbritz J. New Insights on CD8+ T Cells in Inflammatory Bowel Disease and Therapeutic Approaches. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
41. Lawrence M, Wiesheu R, Coffelt SB. The duality of unconventional T cells in cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2022;146:106213.

42. Schönefeldt S, Wais T, Herling M, Mustjoki S, Bekiaris V, Moriggl R, et al. The Diverse Roles of $\gamma\delta$ T Cells in Cancer: From Rapid Immunity to Aggressive Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24).
43. Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, Rossjohn J, Moody DB. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nature Immunology*. 2015;16(11):1114-23.
44. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;60(4):505-12.
45. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
46. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
47. Torres J, Colombel J-F. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *The Lancet*. 2016;387(10014):98-100.
48. Murdoch T, O'Donnell S, Silverberg MS, Panaccione R. Biomarkers as potential treatment targets in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(4):203-8.
49. Perry JN, Jasim A, Hojat A, Yong WH. Procurement, Storage, and Use of Blood in Biobanks. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:89-97.
50. Menon V, Thomas R, Ghale AR, Reinhard C, Pruszek J. Flow cytometry protocols for surface and intracellular antigen analyses of neural cell types. *J Vis Exp*. 2014(94).
51. Picelli S, Faridani OR, Björklund ÅK, Winberg G, Sagasser S, Sandberg R. Full-length RNA-seq from single cells using Smart-seq2. *Nature Protocols*. 2014;9(1):171-81.
52. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, et al. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics*. 2013;29(1):15-21.
53. Liao Y, Smyth GK, Shi W. featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics*. 2014;30(7):923-30.
54. Harrow J, Denoeud F, Frankish A, Reymond A, Chen CK, Chrast J, et al. GENCODE: producing a reference annotation for ENCODE. *Genome Biol*. 2006;7 Suppl 1(Suppl 1):S4.1-9.
55. R Core Team R. R: A language and environment for statistical computing. 2013.
56. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*. 2014;15(12):550.
57. Ignatiadis N, Klaus B, Zaugg JB, Huber W. Data-driven hypothesis weighting increases detection power in genome-scale multiple testing. *Nature Methods*. 2016;13(7):577-80.
58. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2016;54:1.30.1-1..3.
59. Karoulias SZ, Taye N, Stanley S, Hubmacher D. The ADAMTS/Fibrillin Connection: Insights into the Biological Functions of ADAMTS10 and ADAMTS17 and Their Respective Sister Proteases. *Biomolecules*. 2020;10(4).
60. Kinoshita S, Akira S, Kishimoto T. A member of the C/EBP family, NF-IL6 beta, forms a heterodimer and transcriptionally synergizes with NF-IL6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(4):1473-6.
61. Wang JM, Ko CY, Chen LC, Wang WL, Chang WC. Functional role of NF-IL6beta and its sumoylation and acetylation modifications in promoter activation of cyclooxygenase 2 gene. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(1):217-31.

62. Bakos E, Thaiss CA, Kramer MP, Cohen S, Radomir L, Orr I, et al. CCR2 Regulates the Immune Response by Modulating the Interconversion and Function of Effector and Regulatory T Cells. *J Immunol.* 2017;198(12):4659-71.
63. Fei L, Ren X, Yu H, Zhan Y. Targeting the CCL2/CCR2 Axis in Cancer Immunotherapy: One Stone, Three Birds? *Frontiers in Immunology.* 2021;12.
64. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savvateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:6175804.
65. Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol Rev.* 2010;62(2):199-236.
66. Miller DSJ, Hill CS. TGF- β Superfamily Signaling. In: Bradshaw RA, Stahl PD, editors. *Encyclopedia of Cell Biology.* Waltham: Academic Press; 2016. p. 37-50.
67. Yeo KS, Tan MC, Wong WY, Loh SW, Lam YL, Tan CL, et al. JMJD8 is a positive regulator of TNF-induced NF- κ B signaling. *Sci Rep.* 2016;6:34125.
68. Gordienko I, Shlapatska L, Kovalevska L, Sidorenko SP. SLAMF1/CD150 in hematologic malignancies: Silent marker or active player? *Clinical Immunology.* 2019;204:14-22.
69. Wang Z, Hu W, Lu C, Ma Z, Jiang S, Gu C, et al. Targeting NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich-Containing Family, Pyrin Domain-Containing-3) Inflammasome in Cardiovascular Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(12):2765-79.
70. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13).
71. Cheung TC, Osborne LM, Steinberg MW, Macauley MG, Fukuyama S, Sanjo H, et al. T cell intrinsic heterodimeric complexes between HVEM and BTLA determine receptivity to the surrounding microenvironment. *J Immunol.* 2009;183(11):7286-96.
72. Ma L, Liu Y, Wang Y, Yang J, Lu J, Feng H, et al. Identification of PTPN20 as an innate immunity-related gene in gastric cancer with *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Immunology.* 2023;14.
73. Hasbay B, kayaselCuk F. Expression of TLE-1 in Gastrointestinal Stromal Tumour and Its Relationship to Clinicopathological Parameters. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2023;33(3):286-91.
74. Miyata Y, Badolato M, Neamati N. HSPA5. In: Choi S, editor. *Encyclopedia of Signaling Molecules.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 2429-51.
75. Wickenhagen A, Sugrue E, Lytras S, Kuchi S, Noerenberg M, Turnbull ML, et al. A prenylated dsRNA sensor protects against severe COVID-19. *Science.* 2021;374(6567):eabj3624.
76. Powell JD, Pollizzi KN, Heikamp EB, Horton MR. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:39-68.
77. Choi UY, Kang J-S, Hwang YS, Kim Y-J. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Experimental & Molecular Medicine.* 2015;47(3):e144-e.
78. Fu Y, Huang Z, Hong L, Lu J-H, Feng D, Yin X-M, et al. Targeting ATG4 in Cancer Therapy. *Cancers.* 2019;11(5):649.
79. Tossetta G, Piani F, Borghi C, Marzioni D. Role of CD93 in Health and Disease. *Cells.* 2023;12(13):1778.
80. Chaudhary PM, Eby M, Jasmin A, Bookwalter A, Murray J, Hood L. Death receptor 5, a new member of the TNFR family, and DR4 induce FADD-dependent apoptosis and activate the NF-kappaB pathway. *Immunity.* 1997;7(6):821-30.

81. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017;2(1):17023.
82. Rathé C, Girard D. Interleukin-15 enhances human neutrophil phagocytosis by a Syk-dependent mechanism: importance of the IL-15 α chain. *J Leukoc Biol*. 2004;76(1):162-8.
83. Wehbi VL, Taskén K. Molecular Mechanisms for cAMP-Mediated Immunoregulation in T cells – Role of Anchored Protein Kinase A Signaling Units. *Frontiers in Immunology*. 2016;7.
84. Finetti F, Capitani N, Baldari CT. Emerging Roles of the Intraflagellar Transport System in the Orchestration of Cellular Degradation Pathways. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019;7.
85. Opferman JT. Apoptosis in the development of the immune system. *Cell Death & Differentiation*. 2008;15(2):234-42.
86. Peng Y, Martin DA, Kenkel J, Zhang K, Ogden CA, Elkon KB. Innate and adaptive immune response to apoptotic cells. *J Autoimmun*. 2007;29(4):303-9.
87. Burstein E, Hoberg JE, Wilkinson AS, Rumble JM, Csomos RA, Komarck CM, et al. COMMD Proteins, a Novel Family of Structural and Functional Homologs of MURR1*. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(23):22222-32.
88. McMahan M, Ye S, Izzard L, Dlugolenski D, Tripp RA, Bean AG, et al. ADAMTS5 Is a Critical Regulator of Virus-Specific T Cell Immunity. *PLoS Biol*. 2016;14(11):e1002580.
89. Buran T, Batır MB, Çam FS, Kasap E, Çöllü F, Çelebi HBG, et al. Molecular analyses of ADAMTS-1, -4, -5, and IL-17 a cytokine relationship in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*. 2023;23(1):345.
90. Li T, Peng J, Li Q, Shu Y, Zhu P, Hao L. The Mechanism and Role of ADAMTS Protein Family in Osteoarthritis. *Biomolecules*. 2022;12(7):959.
91. Ko C-Y, Chang W-C, Wang J-M. Biological roles of CCAAT/Enhancer-binding protein delta during inflammation. *Journal of Biomedical Science*. 2015;22(1):6.
92. Chen Chang, and RC, al. QWe. Uncovering the Genetic Link between Acute Myocardial Infarction and Ulcerative Colitis Co-Morbidity through a Systems Biology Approach: Compuscript; 2023 [updated 14.06.2023. Available from: <https://www.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.15212/CVIA.2023.0034>.
93. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.
94. Hao Q, Vadgama JV, Wang P. CCL2/CCR2 signaling in cancer pathogenesis. *Cell Communication and Signaling*. 2020;18(1):82.
95. Zhang J, Patel L, Pienta KJ. Chapter 3 - Targeting Chemokine (C-C motif) Ligand 2 (CCL2) as an Example of Translation of Cancer Molecular Biology to the Clinic. In: Ruddon RW, editor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 95: Academic Press; 2010. p. 31-53.
96. Connor SJ, Paraskevopoulos N, Newman R, Cuan N, Hampartzoumian T, Lloyd AR, et al. CCR2 expressing CD4⁺ T lymphocytes are preferentially recruited to the ileum in Crohn's disease. *Gut*. 2004;53(9):1287.
97. Zhou YJ, Zhao BL, Qian Z, Xu Y, Ding YQ. Association of Glutathione S-Transferase M1 null genotype with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17722.
98. Le TH. *GSTM1* Gene, Diet, and Kidney Disease: Implication for Precision Medicine?: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*. 2021;78(4):936-45.
99. Calmon-Hamaty F, Combe B, Hahne M, Morel J. Lymphotoxin α revisited: general features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):232.

100. Koroleva EP, Fu YX, Tumanov AV. Lymphotoxin in physiology of lymphoid tissues - Implication for antiviral defense. *Cytokine*. 2018;101:39-47.
101. Mackay F, Browning JL, Lawton P, Shah SA, Comiskey M, Bhan AK, et al. Both the lymphotoxin and tumor necrosis factor pathways are involved in experimental murine models of colitis. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1464-75.
102. Jacob CO, Eisenstein M, Dinauer MC, Ming W, Liu Q, John S, et al. Lupus-associated causal mutation in neutrophil cytosolic factor 2 (NCF2) brings unique insights to the structure and function of NADPH oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2):E59-67.
103. Cunninghame Graham DS, Morris DL, Bhangale TR, Criswell LA, Syvänen AC, Rönnblom L, et al. Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*. 2011;7(10):e1002341.
104. Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Bustamante J, Kannengiesser C, de Boer M, et al. Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44(4):291-9.
105. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol*. 2008;30(3):209-35.
106. Muise AM, Xu W, Guo CH, Walters TD, Wolters VM, Fattouh R, et al. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2. *Gut*. 2012;61(7):1028-35.
107. Li T, Wang W, Gong S, Sun H, Zhang H, Yang A-G, et al. Genome-wide analysis reveals TNFAIP8L2 as an immune checkpoint regulator of inflammation and metabolism. *Molecular Immunology*. 2018;99:154-62.
108. Suo L-g, Cui Y-y, Bai Y, Qin X-j. Anti-inflammatory TIPE2 inhibits angiogenic VEGF in retinal pigment epithelium. *Molecular Immunology*. 2016;73:46-52.
109. Harden TK, Sesma JI, Fricks IP, Lazarowski ER. Signalling and pharmacological properties of the P2Y14 receptor. *Acta Physiologica*. 2010;199(2):149-60.
110. Lovász M, Branco Haas C, Antonioli L, Pacher P, Haskó G. The role of P2Y receptors in regulating immunity and metabolism. *Biochemical Pharmacology*. 2021;187:114419.
111. Rybaczyk L, Rozmiarek A, Circle K, Grants I, Needleman B, Wunderlich JE, et al. New Bioinformatics Approach to Analyze Gene Expressions and Signaling Pathways Reveals Unique Purine Gene Dysregulation Profiles that Distinguish Between CD and UC. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(7):971-84.
112. Atkins J, Gensemer C, Foil K, Morningstar J, Ramos H, Bakel ABV, et al. *PLEKHM2* Loss-of-Function Is Associated With Dilated Cardiomyopathy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2022;15(4):e003594.
113. Pierdominici M, Vomero M, Barbati C, Colasanti T, Maselli A, Vacirca D, et al. Role of autophagy in immunity and autoimmunity, with a special focus on systemic lupus erythematosus. *The FASEB Journal*. 2012;26(4):1400-12.
114. Naguib RM, El-Rifaie AA, Abd El Wahab AM, Rashed LA. The role of autophagy-related gene 9B in lichen planus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;88(1):62-4.
115. Kang MR, Kim MS, Oh JE, Kim YR, Song SY, Kim SS, et al. Frameshift mutations of autophagy-related genes ATG2B, ATG5, ATG9B and ATG12 in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *J Pathol*. 2009;217(5):702-6.
116. Bullock TNJ. CD40 stimulation as a molecular adjuvant for cancer vaccines and other immunotherapies. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022;19(1):14-22.
117. Pankhurst TE, Buick KH, Lange JL, Marshall AJ, Button KR, Palmer OR, et al. MAIT cells activate dendritic cells to promote TFH cell differentiation and induce humoral immunity. *Cell Reports*. 2023;42(4):112310.

118. Danese S, Sans M, Fiocchi C. The CD40/CD40L costimulatory pathway in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(7):1035.
119. Senhaji N, Kojok K, Darif Y, Fadainia C, Zaid Y. The Contribution of CD40/CD40L Axis in Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Frontiers in Immunology*. 2015;6.
120. Cogswell DT, Gapin L, Tobin HM, McCarter MD, Tobin RP. MAIT Cells: Partners or Enemies in Cancer Immunotherapy? *Cancers*. 2021;13(7):1502.
121. Fares J, Davis ZB, Rechberger JS, Toll SA, Schwartz JD, Daniels DJ, et al. Advances in NK cell therapy for brain tumors. *npj Precision Oncology*. 2023;7(1):17.
122. Raza A, Rossi GR, Janjua TI, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Popat A. Nanobiomaterials to modulate natural killer cell responses for effective cancer immunotherapy. *Trends in Biotechnology*. 2023;41(1):77-92.
123. Liang Y, Yu B, Chen J, Wu H, Xu Y, Yang B, et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor γ subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces TH2/TH17 polarization through dectin-2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(4):1025-35.e7.
124. Jin L, Shen F, Weinfeld M, Sergi C. Insulin Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)-Related Cancer and IGFBP3 and IGFBP7 Crosstalk. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
125. Labandeira-Garcia JL, Costa-Besada MA, Labandeira CM, Villar-Cheda B, Rodríguez-Perez AI. Insulin-Like Growth Factor-1 and Neuroinflammation. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9.
126. Ruan X, Zhang R, Li R, Zhu H, Wang Z, Wang C, et al. The Research Progress in Physiological and Pathological Functions of TRAF4. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
127. Nordquist H, RT. J. Biochemistry, HLA Antigens. *StatPearls*: 2023 Jan; 2023 [updated [Updated 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546662/>.
128. Federica G, Laura C, Anna F. The Association of HLA-DQ2 with Celiac Disease. In: Jianyuan C, editor. *Celiac Disease*. Rijeka: IntechOpen; 2021. p. Ch. 2.
129. DiGiacomo D, Santonicola A, Zingone F, Troncone E, Caria MC, Borgheresi P, et al. Human leukocyte antigen DQ2/8 prevalence in non-celiac patients with gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2013;19(16):2507-13.
130. Van der Vuurst de Vries A-R, Clevers H, Logtenberg T, Meyaard L. Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 (LAIR-1) is differentially expressed during human B cell differentiation and inhibits B cell receptor-mediated signaling. *European Journal of Immunology*. 1999;29(10):3160-7.
131. Ma H, Qi G, Han F, Gai P, Peng J, Kong B. HMGB3 promotes the malignant phenotypes and stemness of epithelial ovarian cancer through the MAPK/ERK signaling pathway. *Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):144.
132. Wen B, Wei Y-t, Zhao K. The role of high mobility group protein B3 (HMGB3) in tumor proliferation and drug resistance. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476(4):1729-39.
133. Valer JA, Sánchez-de-Diego C, Pimenta-Lopes C, Rosa JL, Ventura F. ACVR1 Function in Health and Disease. *Cells*. 2019;8(11).
134. Chang H-M, Zhu Y-M, Leung PCK. Chapter 7 - Cell-Cell Interactions in Ovarian Follicles: Role of TGF- β Superfamily Members. In: Leung PCK, Adashi EY, editors. *The Ovary (Third Edition)*: Academic Press; 2019. p. 107-25.
135. Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, et al. NF- κ B/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification. *JCI Insight*. 2018;3(22).

136. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1324-36.
137. Escasany E, Lanzón B, García-Carrasco A, Izquierdo-Lahuerta A, Torres L, Corrales P, et al. Transforming growth factor β 3 deficiency promotes defective lipid metabolism and fibrosis in murine kidney. *Dis Model Mech*. 2021;14(9).
138. Ihara S, Hirata Y, Koike K. TGF- β in inflammatory bowel disease: a key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52(7):777-87.
139. You D, Chul Jung B, Villivalam SD, Lim HW, Kang S. JMJD8 is a Novel Molecular Nexus Between Adipocyte-Intrinsic Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2021.
140. Su Y, Wang J. JmjC domain-containing protein 8 (JMJD8) represses Ku70/Ku80 expression via attenuating AKT/NF- κ B/COX-2 signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2019;1866(12):118541.
141. Chaligné R, Tonetti C, Besancenot R, Roy L, Marty C, Mossuz P, et al. New mutations of MPL in primitive myelofibrosis: only the MPL W515 mutations promote a G1/S-phase transition. *Leukemia*. 2008;22(8):1557-66.
142. Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *British Journal of Cancer*. 2015;113(3):365-71.
143. Zhang J, Zhang X, Yang S, Bao Y, Xu D, Liu L. FOXH1 promotes lung cancer progression by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cancer Cell International*. 2021;21(1):293.
144. Yurchenko MY, Kovalevska LM, Shlapatska LM, Berdova GG, Clark EA, Sidorenko SP. CD150 regulates JNK1/2 activation in normal and Hodgkin's lymphoma B cells. *Immunology & Cell Biology*. 2010;88(5):565-74.
145. Mazzurana L, Bonfiglio F, Forkel M, D'Amato M, Halfvarson J, Mjösberg J. Crohn's Disease Is Associated With Activation of Circulating Innate Lymphoid Cells. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;27(7):1128-38.
146. Zhou Y, Yuan J, Pan Y, Fei Y, Qiu X, Hu N, et al. T cell CD40LG gene expression and the production of IgG by autologous B cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2009;132(3):362-70.
147. Shen Z, Wei L, Yu Z-b, Yao Z-y, Cheng J, Wang Y-t, et al. The Roles of TRIMs in Antiviral Innate Immune Signaling. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
148. Chen R, Tie Y, Lu J, Li L, Zeng Z, Chen M, et al. Tripartite motif family proteins in inflammatory bowel disease: Mechanisms and potential for interventions. *Cell Proliferation*. 2022;55(5):e13222.
149. Lindholm M, Di Sabatino A, Manon-Jensen T, Mazza G, Madsen GI, Giuffrida P, et al. A Serological Biomarker of Laminin Gamma 1 Chain Degradation Reflects Altered Basement Membrane Remodeling in Crohn's Disease and DSS Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(8):3662-71.
150. Geng Z, Li J, Li S, Wang Y, Zhang L, Hu Q, et al. MAL protein suppresses the metastasis and invasion of GC cells by interfering with the phosphorylation of STAT3. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):50.
151. Leitner J, Mahasongkram K, Schatzlmaier P, Pfisterer K, Leksa V, Pata S, et al. Differentiation and activation of human CD4 T cells is associated with a gradual loss of myelin and lymphocyte protein. *European Journal of Immunology*. 2021;51(4):848-63.

152. Saini P, Adeniji OS, Abdel-Mohsen M. Inhibitory Siglec-sialic acid interactions in balancing immunological activation and tolerance during viral infections. *eBioMedicine*. 2022;86.
153. Lee JY, Seo D, You J, Chung S, Park JS, Lee J-H, et al. The deubiquitinating enzyme, ubiquitin-specific peptidase 50, regulates inflammasome activation by targeting the ASC adaptor protein. *FEBS Letters*. 2017;591(3):479-90.
154. Yuan T, Yan F, Ying M, Cao J, He Q, Zhu H, et al. Inhibition of Ubiquitin-Specific Proteases as a Novel Anticancer Therapeutic Strategy. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9.
155. Ning Z, Liu K, Xiong H. Roles of BTLA in Immunity and Immune Disorders. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
156. Arechiga AF, Habib T, He Y, Zhang X, Zhang ZY, Funk A, et al. Cutting edge: the PTPN22 allelic variant associated with autoimmunity impairs B cell signaling. *J Immunol*. 2009;182(6):3343-7.
157. Ramasamy S, Saez B, Mukhopadhyay S, Ding D, Ahmed AM, Chen X, et al. Tle1 tumor suppressor negatively regulates inflammation in vivo and modulates NF- κ B inflammatory pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(7):1871-6.
158. Pinto K, Chetty R. Gene of the month: TLE 1. *J Clin Pathol*. 2021;74(3):137-40.
159. Harris J, Schwinn N, Mahoney JA, Lin HH, Shaw M, Howard CJ, et al. A vitellogenin-like carboxypeptidase expressed by human macrophages is localized in endoplasmic reticulum and membrane ruffles. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(1):29-39.
160. Mahoney JA, Ntolosi B, DaSilva RP, Gordon S, McKnight AJ. Cloning and characterization of CPVL, a novel serine carboxypeptidase, from human macrophages. *Genomics*. 2001;72(3):243-51.
161. Schaefer AK, Melnyk JE, He Z, Del Rosario F, Grimes CL. Chapter 14 - Pathogen- and Microbial- Associated Molecular Patterns (PAMPs/MAMPs) and the Innate Immune Response in Crohn's Disease. In: Chatterjee S, Jungraithmayr W, Bagchi D, editors. *Immunity and Inflammation in Health and Disease*: Academic Press; 2018. p. 175-87.
162. Gonzalez-Gronow M, Gopal U, Austin RC, Pizzo SV. Glucose-regulated protein (GRP78) is an important cell surface receptor for viral invasion, cancers, and neurological disorders. *IUBMB Life*. 2021;73(6):843-54.
163. Carey CM, Govande AA, Cooper JM, Hartley MK, Kranzusch PJ, Elde NC. Recurrent Loss-of-Function Mutations Reveal Costs to OAS1 Antiviral Activity in Primates. *Cell Host & Microbe*. 2019;25(2):336-43.e4.
164. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
165. Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, Biancone L, Stella A, Iuliano R, et al. Bioactive IL-18 Expression Is Up-Regulated in Crohn's Disease. *The Journal of Immunology*. 1999;163(1):143-7.
166. Baldassari S, Licchetta L, Tinuper P, Bisulli F, Pippucci T. GATOR1 complex: the common genetic actor in focal epilepsies. *J Med Genet*. 2016;53(8):503-10.
167. Kaldirim M, Lang A, Pfeiler S, Fiegenbaum P, Kelm M, Bönner F, et al. Modulation of mTOR Signaling in Cardiovascular Disease to Target Acute and Chronic Inflammation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:907348.
168. Abdolghaffari AH, Momtaz S, Roudsari NM, Lashgari N-A. Mammalian target of rapamycin-novel insight for management of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Pharmacology*. 2022;11(1):1-5.

169. Leisching G, Ali A, Cole V, Baker B. 2'-5'-Oligoadenylate synthetase-like protein inhibits intracellular M. tuberculosis replication and promotes proinflammatory cytokine secretion. *Molecular Immunology*. 2020;118:73-8.
170. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339.
171. Fujio K, Komai T, Inoue M, Morita K, Okamura T, Yamamoto K. Revisiting the regulatory roles of the TGF- β family of cytokines. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(9):917-22.
172. Croft M, Benedict CA, Ware CF. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013;12(2):147-68.
173. Chaudhary PM, Eby M, Jasmin A, Bookwalter A, Murray J, Hood L. Death Receptor 5, a New Member of the TNFR Family, and DR4 Induce FADD-Dependent Apoptosis and Activate the NF- κ B Pathway. *Immunity*. 1997;7(6):821-30.
174. You Ab, Yang H, Lai C-p, Lei W, Yang L, Lin J-l, et al. CMTR1 promotes colorectal cancer cell growth and immune evasion by transcriptionally regulating STAT3. *Cell Death & Disease*. 2023;14(4):245.
175. Schluns KS, Stoklasek T, Lefrançois L. The roles of interleukin-15 receptor α : Trans-presentation, receptor component, or both? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005;37(8):1567-71.
176. Perera PY, Lichy JH, Waldmann TA, Perera LP. The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: implications for its therapeutic use. *Microbes Infect*. 2012;14(3):247-61.
177. Yoshinaka T, Kosako H, Yoshizumi T, Furukawa R, Hirano Y, Kuge O, et al. Structural Basis of Mitochondrial Scaffolds by Prohibitin Complexes: Insight into a Role of the Coiled-Coil Region. *iScience*. 2019;19:1065-78.
178. Skålhegg BS, Funderud A, Henanger HH, Hafte TT, Larsen AC, Kvissel AK, et al. Protein kinase A (PKA)--a potential target for therapeutic intervention of dysfunctional immune cells. *Curr Drug Targets*. 2005;6(6):655-64.
179. Peng Y, Martin DA, Kenkel J, Zhang K, Ogden CA, Elkon KB. Innate and adaptive immune response to apoptotic cells. *Journal of Autoimmunity*. 2007;29(4):303-9.

Vedlegg

Vedlegg 1: Excel-fil

