

B7 Molekülleri ve Otoimmün Hastalıklar

B7 MOLECULES AND AUTOIMMUN DISEASES

Yavuz BAYKAL*, B.Ali ÖZUSLU**, Vedat ERTEN***

* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları AD,

** Yrd.Doç.Dr.,GATA Kalp-Damar Cerrahisi AD,

***Dr.,GATA İç Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

B7-CD28 kostimülasyon yolunun kronik hastalıkların patogenezi içindeki rolü immün cevap süresince ortaya çıkan bozukluklar ile karakterizedir. Otoimmün ve granülom oluşturan hastalıkların patogenezi içinde tip 1 T_H hücrelerinin uyarılması önemli rol oynar. Bu durumlarda B7 molekülleri patojenetik olarak tip 1 T_H hücrelerinin yapısını devamlı uyarır. Hatta inflamatuvar dokularda B7'nin up-regülasyonu sekonder bir olay olabilir. Bazı enfeksiyon hastalıklarında azalmış Tip 1/Tip 2 T_H hücrelerinin oranı hücre immüniteyi bozarak anergi oluşmasına neden olabilir. Bununla beraber, hem B7'nin ekspresyonunun hem de CD28 moleküllerinin azalmasına bağlı kostimülasyondaki toplam azalma veya CTLA-4 reseptörünün ekspresyonundaki artışın neye bağlı olduğu hala belirsizdir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalık,
B7 molekülleri

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:48-54

Summary

Role of B7-CD28 costimulatory pathway in pathogenesis of chronic diseases is characterized by disturbances during the immun response. Signaling of T_H type I cell is the main mechanism in the pathogenesis of autoimmune and granulomatous disease. In those cases, B7 molecules can induce the producing of T_H cells as pathology continue. Although up-regulation of B7 in inflammatory tissues is a seconder process. The ratio of type I / type II T_H cells causes the anergy by disturbing the cellular immunity. However, what causes both expression of B7 and increasing expression of CTLA-4 receptor or total decreasing of costimulation by the decreasing CD28 molecules, are under investigation.

Key Words: Autoimmun disease,
B7 molecules

T Klin J Med Sci 1999, 19:48-54

İmmün cevapların çoğu T hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Lenfositler, sitotoksik ve helper T hücreleri olarak tanımlanan, fonksiyonel ve fenotipik olarak farklı popülasyonları içerir. Bu hücreler yüzeylerinde, diğer hücrelerden farklı moleküler işaretleyici taşırlar. T_H hücreleri CD4 ve T_C hücreleri CD8 yüzey işaretleyicisine sahiptir. CD4 ve CD8 T hücreleri, antijenleri bir beta ve bir alfa zincirinden oluşan T lenfosit antijen reseptörü (TCR) vasıtasıyla tanırlar. Gama ve delta zincir reseptörleri ile ilgili T

hücreleri de tanımlanmışsa da bunların fonksiyonları tam olarak belli değildir. CD4 T_H hücreleri iki bölüme ayrılabilir. Tip 1 T_H hücreleri başlıca gama-interferon, TNF ve IL-2, Tip 2 T_H hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 sekrete ederler. Matür CD4 T_H hücrelerinin bu iki tipi, farelerde idantifiye edilmişlerdir. Benzer alt gruplar insanlarda da mevcut olsa da bu farklılık farelerden daha azdır (1).

CD4 T_H hücrelerinin iki tipi farklı fonksiyonlar gösterir. Tip 1 hücreler gecikmiş tip hipersensitivite, makrofaj aktivasyonu ve farelerde IgM'den IgG'ye antikor sınıflarındaki bir değişikliğin oluşmasında aracı rol oynar. Tip 1'den farklı olarak tip 2 hücreler IgM'den IgG1 ve IgE'ye değişimi uyuracak şekilde B hücreleri üzerinde etkili olurlar. Ayrıca belli hastalıkların patogenezinin, T_H hücre

Geliş Tarihi: 22.03.1997

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hastalıkları AD
Etlik, ANKARA

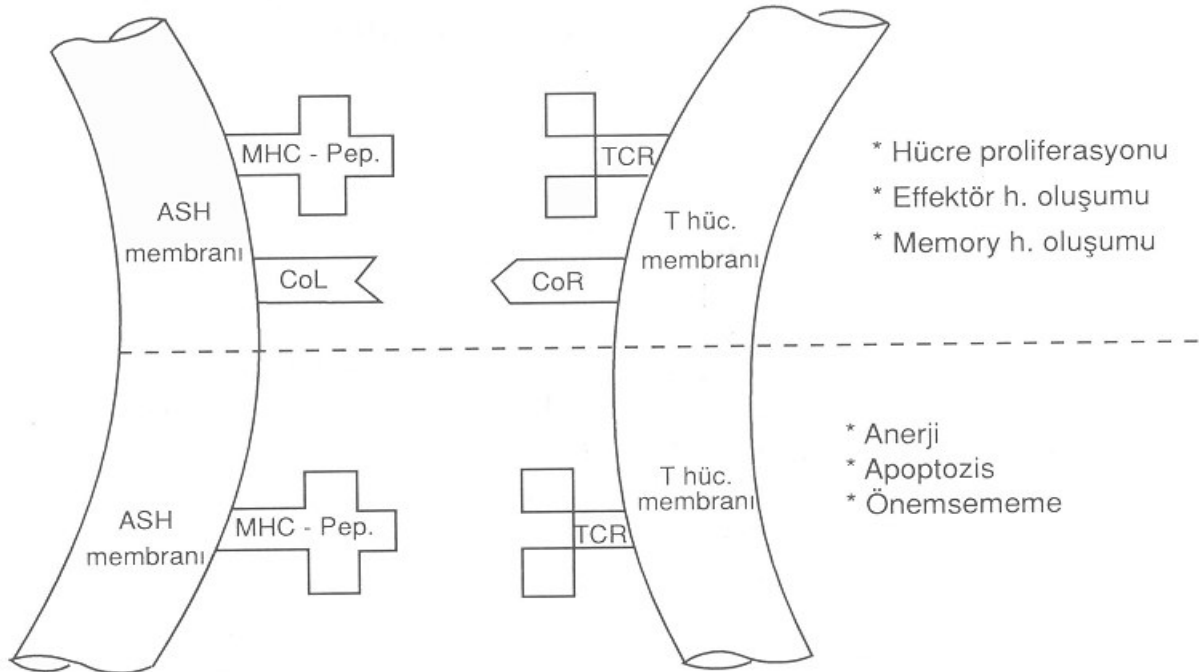
tarafından daha güçlü bir şekilde etkilenmesiyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir. T lenfositlerinin fizyolojik uyarılması, antijen sunan hücrelerden en az iki aktivasyon sinyali almasını gerektirir. Birinci sinyal T hücre aktivasyonunu sağlar. İnsanlarda HLA kompleksi olarak da bilinen MHC pek çok antijenin immünojenik bir peptidi olarak T hücrelerine sunulmasında rol oynar. İmmünojenik peptitler, bakteriyel proteinler gibi eksojen proteinlerden veya tümörle ilişkili antijenler gibi endojen proteinlerden oluşabilir. Antijen yapımı ve sunumunun pek çok yolu vardır. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde oluşan sinyal aktivasyon transdüseri olarak görev yapar ve bu sinyal T hücre reseptörü tarafından spesifik olarak tanınır. Aktivasyon sırasında T hücre reseptörü stimülasyonu zorunludur ama yeterli değildir. Kompleks tarafından T hücre aktivasyonunun indüklenmesi sitokin salınımı veya hücre proliferasyonu ile sonuçlanmaz. T hücrenin tam olarak aktivasyonu için ikinci bir sinyale ihtiyaç vardır. Söz konusu olan bu kostimülasyon sinyalleri, nonpolimorfik proteinlerin karşılıklı etkileşimine bağlı olup aktivasyon kaskadının başlaması, devam etmesi ve düzenlenmesinde de etkili olup aktivasyon kaskadının başlaması, devam etmesi ve düzenlenmesinde de yardımcı olur. Kostimülasyon yolları ilgili çalış-

malar, tedavi ve profilaksi için yeni imkanlara yol açacak ve immünojenik hastalıklarla ilgili bilgilerimizi arttıracaktır.

T Hücre Kostimülasyonunun Özellikleri

İmmün cevap oluşturmak için henüz aktive olmamış bütün virgün T lenfositler immün cevaba başlarken iki sinyale ihtiyaç gösterir (Şekil 1). Yine de, kostimülasyona bağlı olarak oluşan aktif veya bellek T hücrelerinin fonksiyonu tam olarak aydınlatılmamıştır. Bellek T hücreleri, kantitatif olarak virgün T hücrelerinden daha az kostimülasyon sinyallerine bağımlıdır. Kostimülasyon antagonistlerin hastalığın ileri dönemlerinde verildiğinde lupus eritematozuslu farelerde faydalı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (3).

Kostimülasyon sinyalinin yokluğunda T hücre-antijen reseptörü üzerinden etkili olan sinyal T hücreleri üzerinde etkili olabilir veya olmayabilir. Bazen T hücreleri kostimülasyonlarının yokluğunda peptid MHC komplekslerinin sunumuna duyarsızlaşır. Bununla beraber bazı zamanlarda da kostimülasyonlarının yokluğu durumunda peptid-MHC komplekslerinin tanınması T hücrelerinin apoptotik ölümünü indükleyebilir veya T hücre anerjisine yol açabilir. T hücreleri refrakter olduğu bir durumda,



Şekil 1. Kostimülasyon sinyaliyle T hücre aktivasyonu.

yani kostimülator bir molekül ile eksprese olduğunda, antijen sunan hücreler vasıtasıyla sunulan anti-jene cevap veremezler. Kostimülasyonun yokluğunda antijene bağlı T hücre reseptörlerinin stimülasyonun neticesinin ne olduğu tam bilinmemektedir (4). Belki de T hücrelerinin farklılaşmış durumu burada önemli olabilir. Mesela, tip 2 efektör CD4 hücreleri ile karşılaştırıldığında, tip 1 efektör CD4 hücreleri daha kolay anerjik hale gelir. T hücre-antijen reseptörü vasıtasıyla sinyal iletimi ve ASH ile T hücresi arasındaki etkileşimin toplam aviditesi sonucu etkileyebilir (5).

Kostimülator moleküllerin ekspresyonu mikrobiyal ürünler ile etkilenebildiği için bu moleküller enfeksiyon hastalıklarının, Graft versus host hastalığının patogenezinde de rol alır ve bu moleküllerin antogonistleri bu gibi durumlardan korunmada etkili olabilir. Kostimülasyon ile ilgili olarak ortaya çıkan diğer bir klinik bulgu kostimülatorlerin kodlandığı genlerle transfer edilmiş olan tümör hücrelerinin in vivo olarak sitotoksik T hücre cevabı oluşturabilmesidir. Bu konuyla ilgili olarak kostimülatorler, anti viral ve anti tümör aşuların uygulanmasında kullanılmıştır. T hücre antijen reseptörlerine, ligandları değiştirecek MHC moleküllerinin bağlanması T hücre fonksiyonlarını inhibe edebilir. Terapötik müdahaleler için diğer bir yol adezyon reseptörlerinin inhibisyonu, sitokin ve sitokin antagonistlerinin uygulanmasıdır.

B7/CD28 Kostimülator Yolun İmmünbiyolojisi

Çeşitli ligand-reseptör çiftleri kostimülator olarak fonksiyon görürler. Bunlar içinde en iyi tanımlanan B7:CD28/CTLA-4 kostimülator yoludur. CD28 ve CTLA-4 denen kostimülator yol, iki reseptöre bağlı bulunan B7-1 ve iki kostimülator ligand'dan oluşur. CD28 ve CTLA-4 proteinleri benzer aminoasit dizisini ve yapısını paylaşırsa da farklı yönde eksprese edilerek farklı fonksiyonlar görürler (8). CD28 hem istirahatteki hem de aktive olmuş T hücreleri tarafından eksprese edilir. İstirahatteki T hücreleri üzerinde B7 predominant reseptördür. CD28 molekülüne B7 molekülünün bağlanması, T hücre aktivasyonunu kostimüle ederek, hücre yaşamı için gerekli sitokinlerin ve sitokin reseptörlerinin ekspresyonuna neden olur (5). CD28'in aksine CTLA-4 yalnızca aktif T hücrele-

rince eksprese edilir. B7-1 ve B7-2, CTLA-4'e bağlanmak için CD28'e göre daha yüksek afinite gösterir. Aktive edilmiş T hücrelerinin üzerindeki B7 reseptörünün CTLA-4 için predominant olması yüksek olasılıktır (9). CD28'den farklı olarak, CTLA-4 bir inhibitör sinyal transdüseri olabilir ve T hücre aktivasyonunu sonlandırabilir (10). B7-1 ve B7-2'nin aynı tirozin kinaz sinyal yolunu kullandıkları kabul edilmektedir (11). CD28 sinyalinin biyokimyasal mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte CD28 aracılıklı sinyale T hücre antijen reseptörleri aracı olur ve sinyal iletimi immünosupressif ajanlar olan siklosporin ve takrolimustan etkilenmez. CTLA-4 aracılı sinyalin de biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmemektedir (8). CD40, T hücresine bağlı B hücresi üzerindeki kostimülator aktivitenin hızlı indüksiyonu için hem gerekli hem de yeterlidir. Bu kostimülator aktivite, hem B7-1 ve B7-2'den farklı hem de CD28'den bağımsızdır (12).

B7-1 ve B7-2 ekspresyonunun regülasyonu:

B7 antijenlerin ekspresyonu B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) ile düzenlenir. Uyarılmayan antijen sunan hücreler genelde B7-1 ve B7-2 molekülleri yönünden negatiftir (13). Bununla beraber B7-2 dendritik hücreler vasıtasıyla düşük düzeyde eksprese edilir. Aktivasyon sonrası dendritik ve epidermal Langerhans hücreleri, B hücreleri ve makrofajlarda B7-1 ve B7-2'nin ekspresyonu artar (14). B7-2 ve B7-1 ekspresyonu MHC klas II içeren hücreler üzerinde görülürken, B7-1 granülositler üzerinde de gösterilmiştir. Büyük ihtimalle B7 molekülleri T hücrelerinin kostimülasyonundan başka fonksiyonlara da sahiptir. B7-1 kostimülator molekülleri, şüpheli tümör durumları ve minimal rezidüel hastalığın eradikasyonunda B7-2'den daha önemlidir. B7-1 ve B7-2 kostimülator sinyalleri fonksiyonel olarak farklıdır ve bundan dolayı in vivo anti tümör immünitinin indüksiyonunda önemli klinik farklılıklara neden olur (15).

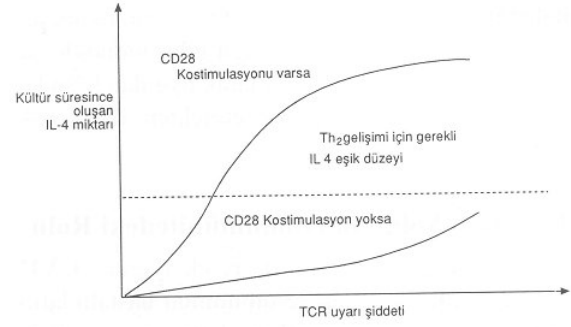
Çeşitli sitokinler (IL-10, IL-4, GM-CSF ve INF-c) B7-1 ve B7-2 ile ilgili olaylarda rol oynar. B7 molekülleri bakterisidal lipopolisakkaridler veya neisseria toksinleri tarafından da indüklenebilir. Akut veya kronik immün cevapların çoğunda B7-2 molekülü B7-1'den daha erken uyarılır ve seviyeleri daha yüksektir (16). İstisnai bir durum, deneysel olarak oluşturulmuş fare aller-

jik ensefalomyelitisinde ortaya çıkar ki bu durumda B7-1'in fonksiyonel aktivitesi ve ekspresyonu daha çok antijen sunan hücreler üzerinde artmıştır. Bu bulgu büyük olasılıkla B7-1'in multipl sklerozun patogeneğinde de rol oynayabileceğini gösterir ve deneysel olarak oluşturulan fare allerjik ensefalomyelitisinin insanlardaki karşılığı olabilir (17).

B7-1 ve B7-2 Moleküllerinin Rolü

B7-1 ve B7-2 molekülleri T hücrelerinin proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve hücre yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin ekspresyonunu kostimüle edebilir (18). B7-1 molekülleri sadece ASH hücre üzerinde kostimülatör ligand ekspresyonu edici değil aynı zamanda aktif T hücrelerinin klonal genişlemesine neden olan T hücre-T hücre etkileşimlerinde de önemli rol oynayan ve hücre içine kostimülatör sinyallerin geçişini sağlayan T hücreleri üzerindeki reseptör gibi fonksiyon yapar (19). B7-1 ve B7-2'nin antagonistleri in vivo ve in vitro olarak immün cevapları durdurabilir. Bu antagonistler B7-1 veya B7-2 den birini etkiler veya şimerik füzyon proteinleri her iki ligandı da tanıyabilir (20). Bu füzyon proteinlerinin en kullanışlı olanı CTLA-4'ün hücre dışı domaini ve IgG'nin Ch2-C3 bölümünden oluşan CTLA-4 Ig'dir. CTLA-4-Ig ve anti B2 antikolar in vitro T hücre aktivasyonunun potent inhibitörleri olup bunların birçok olayda anti B7-1 antikolarından daha etkili oldukları gösterilmiştir. İn vivo uygulandığında, CTLA-4-Ig ve anti B7-2 antikolarının ikisi de antikor yapımını bloke edebilir (21).

B7 transduserleri IL-4 ve gama-INF'un yapımını kostimüle edebilir. Bu B7-CD28 yolunun Tip 1 ve Tip 2 efektör CD4 T hücrelerin her ikisini de kostimüle edebileceğini güçlü bir şekilde gösterir. B7-CD28 yolunun, Tip 2 T_H hücrelerinin oluşumunda, Tip 1 T_H hücre oluşumundan daha önemli olduğu gösterilmiştir. Çünkü CD28 negatif farelerde IgG1'in miktarı azalmıştır (22). B lenfositler PPD'li ve PPD'siz olarak GL-4 ile kültüre edildikten 24 saat sonra bol miktarda MHC klas II ve orta düzeyde B7-2 ekspresyon ederken aynı durumda B7-1 ekspresyonu görülmemiştir. Bundan dolayı antijene immün cevabın başlatılmasında IL-4 gereklidir (23). Bu durum başlangıçta ortaya çıkan güçlü T hücre stimülasyonu için tip 2 prekürsör CD4 T hücrelerinin gerekli olduğunu



Şekil 2. T_H hücre gelişiminde B7/CD28 yolunun muhtemel rolü.

açıklayabilir. Çünkü başlangıçtaki T hücre stimülasyonunun büyüklüğü IL-4'ün yapım miktarını belirler. CD28 kostimülasyonunun yokluğunda, IL-4'ün yapımı, tip 2 T_H hücrelerinin optimal gelişimi için gerekli eşik altına kalır (Şekil 2).

İN vitro olarak B7-1 ve B7-2 moleküllerinin ikisinin de olmadığı IL-4'ün yapımı uyarılabilir. İn vivo çalışmalar tip 2 T_H hücrelerinin oluşumunun esas olarak B7-1 ile CD28'in etkileşimine bağlı olduğunu göstermiştir. B7-2'nin IL-4'ün yapımında muhtemelen dominant bir rol oynadığı kabul edilmektedir. CD28 ile ilişkili fosfotidilinozitol 3 kinaz, IL-2 üretiminin kostimülasyonu için hem gereksiz hem de yetersizdir. Çünkü CD28 ile ilişkili kostimülatör aktive için spesifik amino asit dizisi gereklidir.

Aksine olarak tip 1 efektör CD4 T hücrelerinin oluşumunda B7 moleküllerine ihtiyaç olup olmadığı belli değildir. Tip 1 T_H hücrelerinden gelen eksojen sinyalin yokluğunda diğer kostimülatör reseptör-ligand çiftleri tip 1 efektör T hücrelerinin oluşumunu kolaylaştırarak kostimüle edebilir. B7 moleküllerinin kostimülatör gücü CD4 T lenfositleriyle sınırlı değildir. Aksine B7 molekülleri, CD4 T hücrelerinden gelen harici sinyalin yokluğunda CD8 T hücreleri kostimüle edebilir. Bu etki farelerde melanomaya karşı deneysel aşuların üretilmesinde araştırılmaktadır. B7 molekülleri NK hücreleri, INF γ ve Δ T hücrelerini de kostimüle edebilir. Muhtemelen olarak B7 molekülleri sadece ligandlara değil aynı zamanda sinyal iletilen reseptörlere de yardım eder. Bu fonksiyonun, bir reseptör gibi B7 molekülünün sitoplazmik halkasının

moleküler yapısı vasıtasıyla olması mümkündür. Ayrıca, bazı gözlemlerde olduğu gibi, monoklonal anti-B7-1 antikorlar in vivo olarak uygulandığında, inflamatuvar olayları bloke etmekten daha çok uyarabilirler (25).

B7-CD28 Yolunun Otoimmünitedeki Rolü

B7 molekülleri, graft rejeksiyonu, GVH hastalığı, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde ve tümörlere karşı immünitede önemli rol oynar. Multipl sklerozun başlangıcındaki erken olay B7-1 ve İL-12 ile ilişkilidir ve bu durum maksimum T hücre aktivasyonuna ve de tip 1 T_H immün cevapların indüksiyonuna neden olur. B7-2'nin fonksiyon ve ekspresyonu SLE, diabetes mellitus ve deneysel olarak oluşturulan allerjik ensefalomyelitli farelerde araştırılmaktadır. SLE, multi sistem otoimmün hastalıkların prototipi olarak melez veya aynı tür farelerde spontan olarak ortaya çıkar. SLE'li hastalarda CD28-B7 kostimülör yolunun defektif olduğu belirlenmiştir (26). NZB-WF1 farelerde klinik olarak glomerulonefrit görülmesi de anti DNA antikorları mevcuttur. NZB-WF1 farelerde CTLA-4 Ig enjeksiyonu hem B7-1 hem de B7-2 molekülünü nötralize ederek anti DNA antikorlarının yapımını bloke etmiş, yaşamı ve tedavi sonrası remisyonu uzatabilmiştir. B7-1 ve B7-2'nin bireysel fonksiyonlarını araştırmak için farelere B7-1 veya B7-2'ye karşı oluşan spesifik antikorlar verilmiştir. Anti B7-1 antikorlarının tek başına verilmesi, anti-DNA antikor serum seviyesi veya nefrit gelişimi üzerine küçük bir etkiye sahip iken, anti B7-2 antikorlarının enjeksiyonu özellikle IgG-1 alt grubundan anti-DNA antikorlarının yapımını inhibe etmiş fakat nefrit üzerine etkili olmamıştır. Hem B7-1 hem de B7-2 antikorları anti-DNA antikorlarının yapımını ve nefrit gelişimini önler ve yaşamın uzamasına neden olur (27).

B7 antagonistleri, IDDM'nin hayvansal modelinde, nonobez diabetik farelerde diabetes mellitus ve insulinitisin gelişimini inhibe etmiştir. Bu farelerde adacık hücre lezyonları doğumdan sonraki ilk 3-4 haftalarda gözlenir. CD8 ve CD4 hücreleri pankreası infiltre eder ve insülin üreten beta hücrelerinin yıkımında ortak rol oynarlar. Hem CTLA-4-Ig hem de anti B7-2 antikorları farelere doğumdan sonraki ikinci ve dördüncü haftalarda uygu-

landığında diabet gelişimi bloke edilirken, anti B7-1 antikorlar ile bu koruyucu etki görülmemiştir (26).

Bu gibi çalışmalar, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde B7-1'in daha önemli olduğunu kanıtlamaktadır. Aksine, deneysel olarak oluşturulan fare allerjik ensefalomyetitisinde B7-1, B7-2'den daha önemli görülmektedir. Allerjik ensefalomyelitli farelerin duyarlı türlerinde myelin proteolipid proteininin dominant ensefalitojenik epitopu ile aktif immünizasyon oluşturulabilir. Hastalık başlangıçta akut faz olmak üzere, paraliziyi takiben düzelen ve tekrarlayan rekürrenslerde devam eden bir karaktere sahiptir. Bu rekürrensler esnasında epitop yayılması olarak adlandırılan bir fenomene bağlı olarak, immünizasyon başlangıcında kullanılan daha çok miyelin proteolipid proteininin epitoplarıyla reaksiyona giren T hücreleri ortaya çıkar. Anti B7-1 ve antikorlarının tek başına verilmesi hastalığın şiddetini azaltır (17). Keza CD28 etkileşiminin bloke edilmesi epitop yayılımını da önler. Farelerdeki bu iki çalışma, allerjik ensefalomyelitin deneysel oluşturulmasının patogeneğinde esas rolün B7'nin oynadığını göstermektedir.

Otoimmün hastalıklar üzerinde B7 antagonistlerinin etkileri iki yolla açıklanabilir. Birinci modelde, prekürsör T_H hücrelerinin üzerindeki aynı reseptörler ile B7-1 ve B7-2'nin etkileşimi T_H hücrelerinin farklılaşmasına neden olur. Bu modele göre B7-1 öncelikle Tip 1 T_H hücreleri için bir kostimülör olarak etki ederken, B7-2 tip 2 T_H hücrelerinin yapımını indükler (17). Bu olayların açıklanmasındaki zorluklar B7-1 ve B7-2 molekülleri arasında belirli bir farklılığın bulunması ve bunların sitokinlerin veya ikincil habercilerin yapımının indüklemesindeki fonksiyonlarının tam olarak anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. Üstelik haptene bağlı reaksiyonlar ve nonobez diabetik farelerde diabetin gelişimi anti B7-2 antikorlarının uygulanmasıyla inhibe edilmiştir. Bu durumda anti B7-1 antikorlu etkisizdir. B7-1 ve B7-2 den her biri uygun bir şekilde T_H hücrelerine benzer sinyalle uyarılırsa da ekspresyonlarının farklı olmasından dolayı immün cevaptaki rolleri farklıdır (22). Bir immün cevap süresince B7-2 tipik olarak B7-1'den daha erken ve daha yüksek düzeylerde eksprese edilir. Buna karşılık B7-1 antikorları tip 1 T_H hücreleri ile ilişkili INF γ gibi

sitokinlerle inhibe edilebilir. Ayrıca deneysel olarak oluşturulmuş ensefalomyelitis olgularında anti B7-1'in, B7-2'den daha yüksek serum seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir.

B7-1 ve B7-2 moleküllerinin diğer otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rollerinin ne olduğu bilinmemektedir (28). CTLA-4-Ig BB farelerde kollajenin uyardığı artritlerin oluşumunu engelleyebilirse de bu hayvanlarda B7-1 ve B7-2'nin relatif rolleri henüz tam olarak açıklanmamıştır. Son yıllarda, inflamatuvar barsak hastalığı değişik fare türlerinde tanımlanmıştır (29). IL-2'nin eksik olduğu farelerdeki T hücreleri B7-1 veya B7-2 molekülleri ile kostimüle edilebilir. Bu bulgu B7 antagonistlerinin inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisi veya profilaksisinde rol oynayabileceğini gösterir.

Otoimmünitenin patogenezinde CTLA-4 reseptörünün rolü bilinmemektedir. CTLA-4'ün eksik olduğu farelerde birçok organın T lenfositler ile infiltre olduğu ve dokuların destrüksiyonu ile karakterize öldürücü bir lenfoproliferatif hastalık geliştiği gösterilmiştir. Bu olay otoimmün hastalıklarda CTLA-4 reseptörlerinin supressif bir rolünün kanıtı olup CTLA-4 geninde oluşacak mutasyonların insanlarda otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabileceğini göstermektedir (30).

Son 10 yıl süresince T hücre kostimülasyon çalışması immünolojinin heyecan verici olaylardan biri olarak ortaya çıkmıştır. B7-CD28/CTLA-4 yolunun fonksiyonel olarak değerlendirilmesi enfeksiyon ve otoimmün hastalıkların patogenezini anlamamızda oldukça faydalı olmuştur. Bu konuda yapılacak ileri araştırmalar yeni aşuların yapımı ve yeni immünosupressif ajanların bulunmasına da yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine producing phenotype by CD4-T cells. *Annu Rev Immunol* 1994;12:635-73.
- York IA, Rock KL. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 1996;14:369-96.
- Finc BK, Linsley PS, Wosfy D. Treatment of murine lupus with ZTLA-4-Ig. *Science* 1994;265:1225-7.
- Janeway CA Jr. Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994;76:275-85.
- Bluestone JA. New perspectives of CD28-B7-mediated T cell costimulation. *Immunity* 1995;2:555-9.
- Sloan LJ, Allen PM. Altered peptide ligand-induced partial T cell activation-molecular mechanisms and role in T cell biology. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:1-27.
- Röcken M, Racke M, Shevach E. IL-4 induced immune deviation as antigen specific therapy for inflammatory autoimmune disease. *Immunol Today* 1996; 17:225-31.
- Guinan EC, Gribben ÖG, Boussiotis VA, et al: Pivotal role of the B7:CD28 pathway in transplantation tolerance and tumor immunity. *Blood* 1994; 84:3261-82.
- Lucas PJ, Negishi I, Nakayama K, Fields LE, Loh DY. Naive CD28 deficient T cells can initiate but not sustain an in vitro antigen specific immune response. *J Immunol* 1995; 154:5757-68.
- Waterhouse P, Ponneger JM, Timms E, et al: Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science* 1995; 270:985-8.
- Nunes-JA, Truneh-A. Olive DA. Signal transduction by CD28 costimulatory on T cells. B7-1 and B7-2 regulation of tyrosine kinase adaptor molecules. *J-Biol-Chem.* 1996;271(3):1591-8.
- Marenge LM, Waterhouse P, Duncan GS. et al: Regulation of T cell receptor signaling by tyrosine phosphatase SYP association with CTLA-4. *Science* 1996; 272:170-3.
- Petro-TM. Chen-SS. Panther-RB. Effect of CD80 and CD86 on T cell cytokine production, *Immunol-Invest.* 1995; 24(6):965-76.
- Reiser H, Schneeberger E. Expression and function of B7-1 and B7-2 in hapten-induced contact sensitivity. *Eur J Immunol* 1996; 26:880-5.
- Matulonis U, Dosiou C, Freeman G et al. B7-1 is superior to B7-2 costimulation in the induction and maintenance of the T cell mediated antileukemia immunity. *J Immunol* 1996; 156(3):1126-31.
- Wetzler LW, Ho Y, Reiser H. Neisserial porins induce B lymphocytes to express costimulatory B7-2 molecules and to proliferative. *J Exp Med* 1996; 183:1151-9.
- Kuchroo VK, Das MP, Brown JA et al. B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 development AI pathways. *Cell* 1995; 80:707-18.
- Razi WZ, Hollander GA, Reiser H. Activation of CD4-T lymphocytes from interleukin 2-deficient mice by costimulatory B7 molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:2903-8.
- Hirokawa M, Kitabayashi A, Kuroki J, Mirua AB. Signal transduction by B7-1 expressed on activated T lymphocytes. *Immunology* 1995; 86(2):1-61.
- Lenschow DJ, Zeng Y, Hathcock KS et al. Inhibition of transplant rejection following treatment with anti B7-2 and B7-1 antibodies. *Transplantation* 1995; 60(10):1171-8.
- Hathcock KS, Laszlo G, Dickler HB, Bradshaw J, Linsley P, Hodes RJ. Identification of an alternative CTLA-4 ligand costimulatory for T cell activation. *Science* 1993; 262:905-7.
- Natesan M, razi-Wolf Z, Reiser H. Costimulation of IL-4 production by murine B7-1 and B7-2 molecules. *J Immunol* 1996; 156:278-91.

23. Grainger R, Hart DN, Watson JD. Antigen pulsed IL-4 treated B cell activate primed T cell. *Scand J Immunol* 1995;42(5).
24. Moretta A, Bottino C, Vitale M et al. Receptors HLA class-1 molecules in human natural killer cells. *Annu Dev Immunol* 1996; 14:619-48.
25. Lenchow DJ, Ho SC, Sattar H et al. Differential effects of anti B7-1 and anti B7-2 monoclonal antibody treatment on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *J Exp Med* 1995; 181:1145-55.
26. Garcia FJ, Molina J, Caudrato MJ et al. Defective B7 expression on antigen presenting cell underlying T cell activation abnormalities in SLE. *Clin-Exp Immunol* 1996; 104(1):72-9.
27. Nakajima A, Azuma M, Kodera S et al. Preferential dependence of autoantibody production in murine lupus on CD86 costimulatory molecule. *Eur J Immunol* 1995; 25:3060-9.
28. Kwock DB, Karr RW, Schwartz BD, Mengle-Gaw IJ. Collagen induced arthritis in the BB rat: Prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig. *J Clin Invest* 1995; 96:987-93.
29. Porwrie F. T cells in inflammatory bowel disease protective and pathogenic roles. *Immunity* 1995; 3:171-4.