

Perifer T Hücrelerinde IL-10'un İndüklediği Anerji ve Mikroçevresel Sitokinlerle Reaktivasyon: Spesifik İmmünoterapide 2 Önemli Adım[¶]

IL-10-INDUCED ANERGY IN PERIPHERAL T CELL AND REACTIVATION BY MICROENVIRONMENTAL CYTOKINES: TWO KEY STEPS IN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Cezmi A. AKDİŞ*, Kurt BLASER*

*Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, CH-7270 Davos, SWITZERLAND

Özet

SİT allerjik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup, diğer immünolojik hastalıklarda da uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. Perifer T hücrelerinde spesifik cevapsızlık/anerji oluşması ve doku çevresinde bulunan sitokinlerle bu durumun geri dönebilmesi allerjen ve antijenik T hücre peptidleriyle yapılan SİT'de 2 anahtar basamak oluşturmaktadır. Anerji, antijenin T hücre epitoplarna yöneliktir ve proliferatif ve sitokin cevaplarında baskılanma ile karakterizedir. Antijen spesifik T hücrelerinin artan miktarlarda oluşturduğu IL-10'un otokrin etkisiyle başlamakta, daha sonra B hücreleri ve monositler de IL-10 oluşturmaktadır. Anergik T hücreleri farklı sitokinlerle yeniden aktive edilebilmektedir. IL-15 ve IL-2, Th1 sitokin profili ve IgG4 antikor cevabı oluştururken, IL-4, Th2 tipi sitokin paterni ve IgE antikorlarını reaktive etmektedir. SİT ve peptid İT yapılan hastalarda gözlemlendiği gibi artmış IL-10, IgE'yi baskılar ve IgG4 sentezini artırarak antijen spesifik IgE: IgG4 oranının azalmasına yol açar. Major bee venomu allerjeni olan fosfolipaz A2'ye karşı aynı anerji durumu, multipl arı sokmalarından sonra doğal yolla anerjik hale gelen kişilerde de görülebilmektedir. Tüm bu veriler, SİT'de spesifik T hücre anerjisinin indüklenmesinde otokrin IL-10'un önemli rolü olduğunu ve sitokin mikroçevresinin de buna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bunun ötesinde, SİT'de başarı ya da başarısızlık nedenleri ile ilgili mekanizmaların bilimsel tedavinin sonucunu önceden belirleyici girişimleri de mümkün kılacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-10, Arı venomu, Mikroçevre, T hücre epitoplari

T Klin Allerji-Astım 2000, 2:42-44

Summary

Specific immunotherapy (SIT) is widely used for treatment of allergic diseases and could potentially be applied in other immunological disorders. Induction of specific unresponsiveness (anergy) in peripheral T cells and recovery by cytokines from the tissue microenvironment represent two key steps in SIT with whole allergen or antigenic T cell peptides (PIT). The anergy is directed against the T cell epitopes of the respective antigen and characterized by suppressed proliferative and cytokine responses. It is initiated by autocrine action of IL-10, which is increasingly produced by the antigen-specific T cells. Later in therapy, B cells and monocytes also produce IL-10. The anergic T cells can be reactivated by different cytokines. Whereas IL-15 and IL-2 generate Th1 cytokine profile and an IgG4 antibody response, IL-4 reactivates a Th2 cytokine pattern and IgE antibodies. Increased IL-10 suppresses IgE and enhances IgG4 synthesis, resulting in a decreased antigen-specific IgE:IgG4 ratio, as observed normally in patients after SIT or PIT. The same state of anergy against the major bee venom allergen, phospholipase A2, can be observed in subjects naturally anergized after multiple bee stings. Together, these data demonstrate the pivotal role of autocrine IL-10 in induction of specific T cell anergy and the important participation of the cytokine microenvironment in SIT. Furthermore, knowledge of the mechanisms explaining reasons for success or failure of SIT may enable possible predictive measures of the treatment. IL-10 induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy.

Key Words: Interleukin-10, T cell epitopes, Microenvironments, Bee venom

T Klin J Allergy-Asthma 2000, 2:42-44

Geliş Tarihi: 02.06.1999

Yazışma Adresi: Dr.Cezmi A. AKDİŞ
Swiss Institute of Allergy and
Asthma Research, CH-7270
Davos, SWITZERLAND

[¶]FASEB 1999, 13:603-9

SİT, belirli allerjenlere karşı allerjik hastalıklarda etkili bir tedavidir ve arı venomu ile allerjik rinitte en etkin şekilde kullanılmaktadır. SİT'de klinik düzelmenin hangi mekanizmalarla sağlandığı konusunda birçok raporlar yayınlanmıştır.

Allerjen-blokaj IgG antikorlarında özellikle IgG4'de yükselme, IgE cevabını modüle eden CD8+ T hücrelerinin oluşması, mast hücresi ve eozinofillerin sayısında azalma ve mediatör salınımının inhibisyonunun başarılı bir SİT'ye eşlik ettiği bulunmuştur. Bundan başka, allerjik hastalıklarda İT'nin başarısının direkt olarak CD4+ T hücrelerinden IL-4 ve IL-5 yapımının azalmasıyla uyumlu olduğu bulunmuştur. Th2 sitokin yapımının IFN-gama sentezi artışıyla bir dönüşüme uğradığı, arı venomu, çayır poleni ve ev tozu akarları ile yapılan SİT ile gözlenmiştir.

IL-10 inflamatuvar cevaplarda major regülatör sitokindir. İn vivo ve in vitro hem Th1 hem de Th2 hücrelerin proliferatif ve sitokin cevabını inhibe edebilir. Mononükleer fagositler, NK hücreler, hem Th1 hem de Th2 lenfositlerden salınır. IL-10, CD28-B7.1 etkileşimini ve daha sonra kostimülatör sinyal yollarını da T hücrelerinde baskılayabilmektedir. Spesifik anejri, esas olarak major allerjen (ler) ve T hücresini tanıma bölgelerine (epitop) karşı baskılanmış proliferatif ve sitokin cevaplarıyla ortaya çıkmaktadır. Spesifik anejri ile major allerjen ve onun T hücresini tanıyan bölgelerine karşı proliferatif ve sitokin cevaplarında baskılanma oluşmaktadır. Anejrik hale gelmiş T hücreleri doku mikroçevresinde bulunan sitokinlere bağlı olarak ya Th1 ya da Th2 tipinde sitokinler oluşturmak üzere yeniden aktive edilebilmektedir. Böylece, SİT başarılı ya da etkisiz klinik sonucu doğru yönlenebilmektedir. Doku mikroçevresinde bulunan bazı sitokinler ya normal immünite ve başarılı tedavi ya da allerjinin sürmesi ile birlikte olabilecek sırasıyla, Th1 ya da Th2 sitokin profillerinin sekonder indüklenmesini kontrol edebilir. Normal immün yanıtta özellikle profesyonel antijen sonucu hücreler ve çeşitli doku hücrelerinden salınan IL-15 anejrik T hücrelerini normal immüniteye doğru yönlendirebilir. Buna karşın tek bir allerjene karşı SİT'nin uzun süreli etkinliğinin poliallerjik ve atopik bir kişide elde edilebilmesi güç olabilir. Otokrin IL-10 yapımı ile periferik T hücrelerinde spesifik anejrinin indüklenmesi ve daha sonra mikroçevredeki farklı sitokinlerin etkisiyle sitokin profilinde yeniden aktivasyon olması, spesifik allerji tedavisinin immünolojik mekanizmasındaki önemli anahtar basamaklardır. Hem SİT hem de PİT'de yüksek miktarlarda IL-10 yapılmakta ve böylece B hücre fonksiyonu direkt olarak

inhibe edilmeksizin periferik T hücrelerde spesifik anejri oluşmaktadır.

Perifer T hücrelerinde otokrin IL-10 yapımıyla spesifik anejrinin indüklenmesi ve mikroçevredeki farklı sitokinlerin etkisiyle daha sonra ayrı sitokin profillerinin reaktivasyonu, spesifik allerji tedavisinin immünolojik mekanizmasındaki önemli anahtar basamaklardır. Bu mekanizmanın allerji tedavisinin ve IgE regülasyonunun da ötesinde bazı önemli etkileri vardır. Zira spesifik anejrinin indüklenmesi ve sürdürülmesi transplantasyon ve otoimmünitenin tedavisinde önemli olabilir. Bundan başka tümör büyümesi, parazit infeksiyonu ve AIDS gelişiminin daha iyi anlaşılmasını da sağlayabilir. Hem SİT hem de PİT, büyük miktarlarda IL-10 oluşturmakta ve B hücre fonksiyonunu direkt inhibe etmeksizin perifer T hücrelerinde spesifik anejriye yol açmaktadır. Sonuç olarak bu tedavi ile perifer kanda antijen spesifik IgE:IgG4 oranı normale doğru azalmaktadır. Ayrıca spesifik Th2 sitokin reaktivitesi allerjik inflamasyonun patogenezinde direkt olarak sorumludur. Çünkü bu sitokinler inflamatuvar efektör hücrelerin uyarılması, yaşaması ve aktivitesi için esastır. Başlangıçta spesifik T hücrelerinin oluşturduğu IL-10 sadece anejriyi indüklemeyi, aynı zamanda mast hücreleri, bazofil ve eozinofilleri inaktive ederek inflamatuvar reaksiyonu da baskılar. Bazı çalışmalarda SİT'nin her zaman başarılı olmadığı belirtilmektedir. Anejrik T hücrelerinin reaktivasyonu ve sitokin paternlerinin modülasyonu, SİT'yi başarıya da başarısızlığa götürmede mikroçevredeki sitokinlerin karar verici rolü olduğunu düşündürmektedir. Mono ya da oligospesifik allerjilerde çoğunlukla da venom allerjisinde %90'dan fazla yüksek başarı oranları gözlenmektedir. Bu durumda Th0-Th1 sitokinler reaktif olarak ve IgG4 antikor cevabı oluşturularak normal bir immün mikroçevre göstermektedir. Buna karşın oldukça poliallerjik ya da atopik durumlar, artmış IL-4 miktarı ile karakterizedir ve böylece Th2 allerjik cevabı yeniden oluşturabilir. Bunların da ötesinde SİT sırasında T hücrelerinde IL-10 içeriğinin artması, sonucu belirleyici bir marker sunarak başarısız olgularda birkaç yıl sürebilecek uzun süreli tedaviden kaçınılmasını sağlayabilir. Sonuç olarak; anejrinin oluşturulması ve sürdürülmesindeki biyokimyasal yolların belirlenmesi gereklidir. T hücrelerinde IL-10'nun inhibitör etkisi, antijen sonucu hücre içeren

kültür sistemlerinde ve antijen spesifik cevaplarda gözlenmiştir. IL-10, CD28'in uyarılmasını ve daha sonra T hücrelerinde yardımcı sinyal yollarını bloke etmektedir. CD28 aracılı sinyal iletiminin olmaması, optimal TcR sinyali olsa bile hücreyi anerjik hale getirebilir. Fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3 kinaz)'ın, CD28 için büyük affinitesi vardır. IL-10'nun reseptörüne bağlanması CD28'in tirozin fosforilasyonunu engeller. Bu da CD28'in, p85 fosfatidilinozitol 3 (PI3) kinaz ile bağlanmasının ve CD28 sinyal yolunun inhibisyonuna yol açar. Bu bulgular, yardımcı sinyal yolunun olmadığı insan T hücrelerinde anerji oluşumu ile ilgili deneysel modelin önemini desteklemektedir. Buna göre SİT ve PİT, immünolojik ve biyokimyasal mekanizmalara dayanmakta olup sonuçta tedavinin klinik etkinliğini açıklamaktadır. Biyokimyasal sinyal yollarının daha iyi anlaşılması, immün supresyonda yeni stratejiler sunabilir ve SİT'nin daha da iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Çeviren: Doç.Dr.Betül Ayşe SİN

KAYNAKLAR

1. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Müller U, Blaser K. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-12 and IL-15 in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98:1676-83.
2. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102:98-106.
3. Akdis CA, Blaser K. IL-10 induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: Two key steps in specific immunotherapy. *FASEB* 1999; 13:603-9.
4. Müller U, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Bettens F, Blaser K. Successful immunotherapy with T cell peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T cell tolerance in bee sting allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:747-54.
5. Akdis CA, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *Eur J Immunol* 1998; 28:914-25.
6. Müller UR, Helbling A and Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:529-35.
7. Creticos PS, Franklin Adkinson Jr, N, Kagey-Sabotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, Lichtenstein LM and Normal PS. Nasal challenge with ragweed in hay fever patients: Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1983; 76:2247-53.
8. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C and Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-g secretion in specific allergen stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995; 154:4178-94.
9. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD and Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4 T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178:2123-30.
10. Bellinghousen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J and Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27:1131-39.
11. Hoyne GF, O'Heir R, Wraith DC, Thomas WR and Lamb JR. Inhibition of T cell and antibody responses to house dust mite allergen by inhalation of the dominant T cell epitope in naive and sensitized mice. *J Exp Med* 1993; 178:1783-88.
12. Briner T, Kou M, Keating K, Rogers B and Greenstein J. Peripheral T cell tolerance induced in naive and primed mice by subcutaneous injection of peptides from the major cat allergen Fel d I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:7608-12.
13. Faith A, Akdis CA, Akdis M, Simon HU and Blaser K. Defective TCR stimulation in anergized type 2 T helper cells correlates with abrogated p56lck and ZAP-70 tyrosine kinase activities. *J Immunol* 1997; 159:53-60.
14. Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, De Vries JE and Roncarolo MG. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389:737-42.