

Limfocyty T regulatorowe w immunopatologii i immunoterapii chorób alergicznych

Dr hab. n. med.
Aleksandra Szczawińska-Popłonyk

Klinika Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
UM im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Anna
Bręborowicz

I M M U N O L O G I A – N O W O Ś C I

Regulatory T lymphocytes in immunopathology and immunotherapy of allergic diseases.

S U M M A R Y

Several types of regulatory T cells play a major role in maintaining self-tolerance and control the immune response to foreign antigens. Among T cell subsets natural thymus-derived regulatory T cells, antigen-induced at the periphery regulatory T cells, type 1 regulatory T cells, T helper cells type 3, CD8+ regulatory T cells as well as double negative T cells have been recognized. Proposed mechanisms of suppressive T regulatory cells activity include the generation of immunomodulatory cytokines, induced apoptosis of effector cells, alteration of intracellular signaling molecules and inhibition of dendritic cell functions. Defective generation and hypofunction of regulatory T cells result in breakdown of immune tolerance and play a role in immunopathology of allergic diseases. Application of the immunomodulatory features of regulatory T cells open a novel perspective of more effective and individualized immunotherapy.

Szereg subpopulacji limfocytów T regulatorowych odgrywa zasadniczą rolę w zjawiskach tolerancji na antygeny własne i kontroluje odpowiedź na antygeny obce. Wśród nich zidentyfikowano powstające w grasicy naturalne limfocyty T regulatorowe, indukowane na obwodzie limfocyty T regulatorowe, limfocyty T regulatorowe typu 1, limfocyty pomocnicze typu 3, limfocyty T regulatorowe CD8+ oraz podwójnie ujemne limfocyty T. Proponowane mechanizmy supresyjnego działania limfocytów T regulatorowych obejmują wytwarzanie immunomodulujących cytokin, indukowanie apoptozy komórek efektorowych, zaburzenie wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnałowych oraz hamowanie funkcji komórek dendrytycznych. Zaburzenia wytwarzania i funkcji limfocytów T regulatorowych prowadzą do upośledzenia tolerancji i

odgrywają rolę w immunopatologii chorób alergicznych. Wykorzystanie immunomodulujących właściwości limfocytów T regulatorowych stwarza nową perspektywę poprawy skuteczności i indywidualizacji immunoterapii.

Szczawińska-Popłonyk A.: Limfocyty T regulatorowe w immunopatologii i immunoterapii chorób alergicznych. *Alergia*, 2014, 4: 53-55

Limfocyty T regulatorowe (ang. regulatory T cells, Treg) stanowią populację limfocytów T pomocniczych (ang. T helper cells, Th), zaangażowanych w utrzymanie homeostazy dzięki tolerancji antygenów własnych poprzez hamowanie aktywacji i ekspansji efektorowych autoreaktywnych limfocytów T [1]. Funkcja limfocytów Treg nie jest ograniczona wyłącznie do zapobiegania autoimmunizacji, ale odgrywa rolę w szeregu mechanizmów odpowiedzi immunologicznej na antygeny obce, jak zapobieganie odrzucania przeszczepu, tolerancja antygenów płodowych, zapobieganie immunopatologii indukowanej przez patogeny, hamowanie reakcji alergicznych, czy tolerancja antygenów pokarmowych [2, 3]. Różnorodność immunofenotypowa i funkcjonalna szeregu subpopulacji limfocytów T o działaniu regulacyjnym i związane z nią różne mechanizmy supresji odpowiedzi immunologicznej zależne od mikrośrodowiska, rodzi aktualnie pytania i kontrowersje dotyczące biologicznej roli limfocytów T regulatorowych w immunopatologii i możliwości interwencji terapeutycznej.

Heterogenne subpopulacje limfocytów T regulatorowych

Naturalne limfocyty T regulatorowe

Spośród kilku subpopulacji limfocytów T regulatorowych, naturalne limfocyty T regulatorowe (ang. natural Treg, nTreg), powstające w grasicy w odpowiedzi na antygeny własne mają największe znaczenie dla utrzymania tolerancji immunologicznej i stanowią dominującą populację limfocytów T regulatorowych i 5-10% limfocytów T CD4+ na obwodzie. Cechują się one konstytutywną ekspresją łańcucha α receptora IL-2 (CD25) oraz antygenów CTLA-4 (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antygen 4) i GITR (ang. glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene) oraz wytwarzają immunomodulujące cytokiny interleukinę (IL)-10 i TGF- β (ang. transforming growth factor β). Limfocyty nTreg o fenotypie CD4+CD25+ wykazują także ekspresję czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (ang. forkhead box protein 3), pełniącego funkcję regulacyjną o krytycznym znaczeniu dla ich rozwoju i działania [4].

W grasicy noworodków zidentyfikowano limfocyty T regulatorowe, cechujące się małą ekspresją łańcucha α receptora IL-7, o fenotypie CD4+CD25+CD127lo/-Foxp3+, które hamują odpowiedź limfocytów T CD4+CD25- na stymulację alloantygenową [5].

Limfocyty nTreg mogą być źródłem subpopulacji ICOS+ (ang. inducible costimulator) limfocytów T regulatorowych (CD4+CD25+Foxp3+ICOS+ Treg), które produkują IL-10, IL-17 oraz interferon (IFN)- γ , wykazując tym samym cechy limfocytów Th1 oraz Th17 i hamują limfocyty T CD8+ [5].

Indukowane (adaptywne) limfocyty T regulatorowe

W środowisku TGF- β , naiwne limfocyty T na obwodzie również mogą ulec przekształceniu w limfocyty T regulatorowe indukowane (ang. inducible, iTreg) lub adaptywne (ang. adaptive). Choć konwersja ta nie zawsze związana jest z ekspresją

Foxp3, adaptywne limfocyty T regulatorowe posiadają większość fenotypowych i funkcjonalnych cech limfocytów nTreg [6].

Funkcję hamowania odpowiedzi immunologicznej przypisuje się także innym populacjom limfocytów T, które nie cechuje ekspresja Foxp3, takim jak limfocyty T pomocnicze typu 3 (Th3) charakterystyczne dla tolerancji antygenów podawanych drogą doustną i limfocyty T regulatorowe typu 1 (Tr1) poprzez wytwarzanie przez nie TGF- β i IL-10, odpowiednio [7]. W przeciwieństwie do limfocytów nTreg, których swoistość antygenowa jest często nieznana, Tr1 są antygenowo-specyficzne i powstają w przebiegu zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych w celu kontroli odpowiedzi zapalnej i destrukcji tkanek w jej następstwie [8].

Limfocyty T regulatorowe CD8+

Limfocyty T regulatorowe CD8+, wśród których pod względem czynnościowym wyróżnić można kolejne subpopulacje, pełniące funkcję w mechanizmie zarówno antygenozależnym, jak i niezależnym [9], powstają w środowisku cytokin IL-4 i IL-12. Wytwarzają one IL-10 i cechują się specyficznym immunofenotypem, związanym z koekspresją markerów powierzchniowych, charakterystycznych zarówno dla komórek naiwnych, jak i aktywowanych (10). Komórki te rzadko występują we krwi obwodowej, natomiast identyfikowane są przede wszystkim w węzłach chłonnych.

Indukowane w warunkach in vitro z naiwnych limfocytów T CD8+ przez stymulację poliklonalną, CD8+ Treg cechują się ekspresją czynnika transkrypcyjnego Foxp3 oraz antygenów CD25 (łańcuch α receptora IL-2) i CD28 (cząsteczka kostymulująca limfocytów T) i wytwarzają cytokiny TNF- α , IFN- γ i granzym B. Limfocyty te blokują aktywację naiwnych i efektorowych limfocytów T poprzez hamowanie ich międzykomórkowych interakcji i sygnału przekazywanego przez TCR (ang. T-cell receptor) [10].

Limfocyty T regulatorowe Foxp3+ wytwarzające IL-17

Znaczna liczba limfocytów T we krwi obwodowej i obwodowych narządach limfatycznych cechuje się ekspresją zarówno Foxp3, jak i ROR γ t, czynnika transkrypcyjnego warunkującego różnicowanie limfocytów Th17. Te wytwarzające IL-17 Foxp3+ Treg mogą ulegać przekształceniu z Treg do Th17, co związane jest ze zmniejszeniem ich działania supresyjnego [11].

Limfocyty T regulatorowe CD3+CD4-CD8-

Okolo 1% limfocytów T we krwi obwodowej stanowią limfocyty T regulatorowe o fenotypie CD3+CD4-CD8- (ang. double negative, DN), które w stanie aktywacji produkują IFN- γ i eliminują efektorowe limfocyty T na drodze antygenowo-specyficznej w mechanizmie Fas/Fas-ligand [12].

Mechanizmy działania limfocytów T regulatorowych

Wpływ limfocytów Treg na komórki układu immunologicznego

Krytyczną rolę dla rozwoju, przeżycia i funkcji Foxp3+ naturalnych Treg odgrywa IL-2. Cytokina ta wywiera efekt plejotropowy i warunkuje przeciwne funkcje limfocytów w reakcjach immunologicznych, bowiem poza nTreg stymuluje różnicowanie limfocytów Th1, Th2 i komórek NK, ale równocześnie też hamuje zależne od IL-6 różnicowanie prozapalnych limfocytów Th17. Kontrola odpowiedzi immunologicznej zależnej od IL-2

polega na ujemnym sprzężeniu, w którym powstawanie, ekspansja i aktywacja naturalnych Treg zależna jest od innych populacji limfocytów T [13].

Poza TCR, limfocyty Foxp3⁺ Treg posiadają szereg receptorów charakterystycznych dla tkanek nie-limfoidalnych, np. cząsteczki adhezyjne i receptory dla chemokin CCR4, CCR5, CCR6, jak i receptor CXCR6 wspólny z Th17, co przemawia za ich migracją do i w obrębie tkanki limfoidalnej. Mechanizmy, na drodze których Treg hamują działanie komórek docelowych mają dwojaki charakter. Pierwsze z nich ukierunkowane są na hamowanie limfocytów T i wykorzystują działanie supresyjnych cytokin, przede wszystkim IL-35 należącej do rodziny IL-12, zużycie IL-2 oraz apoptozę efektorowych limfocytów indukowaną przez granzymy i perforyny [13].

Inne mechanizmy, hamujące przede wszystkim funkcję komórek prezentujących antygen, związane są z blokowaniem kostymulacji lub prezentacji antygeny [14].

Limfocyty Treg w reakcjach alergicznych

Rola naturalnych limfocytów T regulatorowych w alergenowo-specyficznym reakcjach immunologicznych polega na supresji komórek dendrytycznych, które stymulują generację efektorowych limfocytów T, hamowanie migracji i funkcji limfocytów Th1, Th1 i Th17, blokowanie wytwarzania alergenowo-specyficznych IgE i indukowanie sekrecji tolerogennych IgG4, supresję mastocytów, bazofilów i eozynofilów oraz ich interakcji z komórkami innych tkanek i udziału w remodellingu [15]. Wykazano, że krążenie nTreg i ich funkcja hamująca rosną z wiekiem, czemu u nie-atopowych dzieci towarzyszy zwiększenie całkowitej ekspresji Foxp3 w grasicy, podczas gdy u dzieci atopowych dojrzewanie nTreg jest znacząco opóźnione [16]. Ponadto, limfocyty Treg osób nie-atopowych hamują proliferację i wytwarzanie cytokin przez autologiczne limfocyty CD4⁺CD25⁻ typu Th2 po ich stymulacji alergenem w warunkach *in vitro*, natomiast hamowanie stymulowanych alergenem limfocytów u osób atopowych jest mniej efektywne [4]. Zjawiska te sugerują upośledzenie aktywności alergenowo-specyficznych limfocytów Treg u osób atopowych.

Mutacja genu prowadząca do niedoboru czynnika transkrypcyjnego Foxp3 związana z upośledzeniem powstawania limfocytów T regulatorowych, manifestująca się jako zespół dysregulacji immunologicznej, poliendokrynopatii autoimmunizacyjnej i enteropatii (ang. immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, IPEX) [16] oraz zbliżone w obrazie klinicznym schorzenia wynikające z zaburzeń genetycznych szlaku powstawania Treg, takie jak mutacje CD25 [17] czy STAT5 (ang. signal transducer and activator of transcription 5) [4, 18] umożliwiają wgląd w biologiczne znaczenie Treg i ich rolę protekcyjną w odniesieniu do alergii.

Ponadto, znaczenie Treg w rozwoju tolerancji na antygeny pokarmowe wykazano u dzieci z alergią na mleko krowie, u których ustąpienie objawów alergii pokarmowej związane było ze zwiększeniem liczby antygenowo-specyficznych w stosunku do β -laktoglobuliny limfocytów CD4⁺CD25⁺ Treg [19]. U pacjentów z astmą wykazano zmniejszoną ekspresję Foxp3 i zaburzenie supresyjnej funkcji limfocytów T regulatorowych CD4⁺CD25⁺, jak również zwiększenie wytwarzania Treg poprzez indukowanie produkcji IL-10 w wyniku terapii kortykosteroidami oraz stymulację działania Tr1 związaną z terapią witaminą D3 i długodziałającymi β -agonistami [20].

Limfocyty T regulatorowe a hipoteza higieniczna

Rozpoznawanie antygenów drobnoustrojów przez układ immunologiczny gospodarza odbywa się przez receptory rozpoznające wzorce, przede wszystkim przez receptory Toll-podobne (ang. Toll-like receptors, TLR), których ekspresja zachodzi na różnego rodzaju

komórkach, jak makrofagach, komórkach dendrytycznych, komórkach nabłonkowych, a także na wybranych populacjach limfocytów T i B. Również limfocyty Treg cechują się obecnością TLR4, TLR5, TLR7 i TLR8, stąd też mogą odgrywać rolę w regulacji i zapobieganiu nadmiernej aktywacji układu immunologicznego przez florę komensalną u człowieka. Utrzymywanie subtelnej równowagi pomiędzy aktywacją komórek prezentujących antygen a limfocytów Treg odbywa się poprzez receptory Toll-podobne. Niedobór Foxp3, prowadzący do nadmiernej aktywacji komórek wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez bakterie komensalne prowadzi w następstwie do immunopatologii.

Zaburzenie stymulacji przez florę bakteryjną w stanie upośledzonej funkcji limfocytów T regulatorowych może być jednym z elementów prowadzących do alergii, wg założeń hipotezy higienicznej [21, 22].

Limfocyty T regulatorowe w immunoterapii chorób alergicznych

Limfocyty Treg mają zasadnicze znaczenie dla skuteczności immunoterapii swoistej (ang. specific immunotherapy, SIT), będącej jedyną opcją terapeutyczną w chorobach alergicznych, skierowaną ku ich mechanizmom patogenetycznym. Powtarzana ekspozycja na antygen prowadzi do indukcji tolerancji immunologicznej, co odzwierciedla powstawanie Treg produkujących IL-10 w następstwie podawania alergenu drogą doustną lub podskórną [23, 24]. W perspektywie na przyszłość może znaleźć się miejsce dla terapii z zastosowaniem takich hamujących mediatorów jak kortykosteroidy i witamina D w celu utrzymania i zwiększenia aktywności Treg w chorobach alergicznych. Dodatkową korzyść stanowiłaby możliwość stosowania tego rodzaju leczenia wraz z immunoterapią swoistą celem poprawy jej skuteczności i bezpieczeństwa [25].



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2014.10.10

Zaakceptowano do druku 2014.10.12

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)