

A Th17 sejtek szerepe rheumatoid arthritiszben

HIMER LEONÓRA¹ ■ BALOG ATTILA DR.² ■ SZEKENI BEÁTA DR.¹
NAGY SZAKÁL DOROTTYA DR.³ ■ SZIKSZ ERNA³ ■ REUSZ GYÖRGY DR.³
TULASSAY TIVADAR DR.^{1,3} ■ VANNAY ÁDÁM DR.¹

¹Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati
és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Klinika, Szeged

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A T helper 17 (Th17) populáció a CD4⁺ T-lymphocyták újonnan felfedezett csoportja. Az aktivált Th17 sejtek az őket leginkább jellemző interleukin (IL)-17A mellett számos más proinflammatorikus citokint is termelnek. Az IL-17A epithel- és endothelsejteken, fibroblastokon és a leukocytákon található sejtfelszíni receptorán keresztül további gyulladásos mediátorok felszabadításával és neutrophil granulocyták aktiválásával vesz részt az immunválasz szabályozásában. Az immunreguláció érzékeny egyensúlyának meg-bomlása gyulladásos és autoimmun betegségekhez vezet. A Th17 sejtek és az általuk termelt citokinek kiemelt szerepét számos humán autoimmun kórképben, köztük a rheumatoid arthritiszben is igazolták. Terápiás célpontként való felhasználásuk napjaink immunológiai kutatásainak egyik ígéretes területe.

Kulcsszavak: Th17, gyulladás, rheumatoid arthritis

Th17 cells in rheumatoid arthritis

Th17 cells are the newly described subset of the CD4⁺ T lymphocytes. Activated Th17 cells are characterized by their ability to produce IL-17A and other pro-inflammatory cytokines. IL-17A regulates immune function through its cell-surface receptor expressed on epithelial and endothelial cells, fibroblasts and leukocytes by promoting neutrophil recruitment and releasing further pro-inflammatory mediators. Failures of the susceptible balance of the immunoregulation may lead to unchecked immune response and autoimmune diseases. The central role of Th17 cells and cytokines produced by Th17 cells were confirmed in a wide variety of human autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. Recently Th17 cells and its cytokines come into the focus of immunological research as potential therapeutic targets.

Keywords: Th17, inflammation, rheumatoid arthritis

(Beérkezett: 2010. március 17.; elfogadva: 2010. április 29.)

Rövidítések

ACPA = (anti-citrullinated protein antibody) anticitrullinált protein antitest; ACT1 = adaptor protein CIKS/Akt1; Akt = RAC serine/threonine-protein kinase; AP-1 = activator protein-1; BAFF = (B cell activating factor) B-sejt-aktiváló faktor; C/EBP = CCAAT/enhancer binding protein; CCP = (cyclic citrullinated peptide) ciklikus citrullinált peptid; CIA = (collagen-induced arthritis) kollagénindukált arthritis; CTLA-4 = (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) citotoxikus T-lymphocytá-antigén-4; DMARD = (disease-modifying antirheumatic drugs) betegségmódosító antireumatikus szerek; ERK = extracellular signal-regulated kinase; FN = (fibronectin III-like domain) fibronectin-III-szerű domén; Foxp3 = forkhead box P3; G-CSF = (granulocyte colony stimulating factor) granulocytakolonía-stimuláló faktor; GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) granulocytá-macrophag kolónia stimuláló faktor; HLA-DRB = human leukocyte antigen, DRB haplotype; ICAM-1 = (inter-cellular adhesion molecule-1) intercelluláris adhéziós molekula-1; IFN- γ = interferon- γ ; IL =

interleukin; IgG Fc = [immunoglobulin G, constant (crystallisable) fragment] immunglobulin G, konstans (kristályosítható) régió; JAK = Janus kinase; JNK = c-Jun N terminal kinase; MAPK = mitogen-activated protein kinase; MMP = matrix metalloproteinase; MS = (multiple sclerosis) sclerosis multiplex; NF- κ B = nuclear factor kappa-B; NK T = (natural killer T) természetes ölő T-lymphocytá; NO = nitrogén-oxid; KO = (knock-out) génkiütött; PGE₂ = prosztaglandin-E₂; PI3K = phosphoinositide 3-kinase; PLAD = pre-ligand assembly domain; RA = rheumatoid arthritis; PTPN22 = (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) protein-tirozinfoszfátáz-22; RANK/RANKL = receptor activator for nuclear factor κ B/ligand; RF = rheumatoid faktor; ROR γ t = receptor-related orphan nuclear receptor- γ t; SEFIR = SEF/IL-17R domén; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; STAT = signal transducers and activators of transcription protein; TGF- β = transforming growth factor- β ; Th = (T helper) segítő T-lymphocytá; TILL = (TIR-like loop) TIR-szerű hurok; TIR = Toll/IL-1R domén; TLR = (Toll-like receptor) Toll-

szerű receptor; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; TRAF = TNF receptor associated factor; Treg = (T regulator) regulátor T-lymphocytá; VEGF = (vascular endothelial growth factor) érendothel-növekedési faktor

A Th17 sejtek differenciálódása

Az antigén-specifikus aktiváció során a naiv CD4⁺ T helper (Th) lymphocyták az őket érő szignáloktól függően különböző funkciójú effektor alpopulációkká differenciálódnak. Interleukin (IL) -12 és interferon (IFN) γ hatására a celluláris típusú, intracelluláris patogének elleni immunitásban szerepet játszó IFN- γ -t termelő Th1-alpopuláció, míg IL-4 hatására a humorális típusú, extracelluláris patogének ellen irányuló immunválaszban lényeges IL-4-et és IL-13-at termelő Th2-alpopuláció differenciálódik [1]. A perifériás tolerancia és az immunhomeosztázis fenntartásában fontos regulátor T (Treg) -alpopuláció többek között immunszuppresszív hatású citokinek (IL-10, TGF- β) termelésével védi a gazdaszervezetet az autoaggresszív lymphocytaklonok elszaporodásától, és a kontrollálatlan immunválasz kialakulásától. Differenciálódásukban a TGF- β és az IL-2 játssza a legfontosabb szerepet [2] (1. ábra).

A közelmúltban Crohn-betegek perifériás vérében és béltraktusában egy, a későbbiekben Th17 néven leírt új CD4⁺ T helper alpopulációt azonosítottak [3, 4], amely mind a Th1 és Th2, mind a Treg sejtektől különbözik [5]. A humán Th17 sejtek differenciálódásában a TGF- β , az IL-6 és az IL-21 mellett [6] az IL-23 és az

IL-1 β citokinek tűnnek a fejlődés legfontosabb szabályozóinak [7].

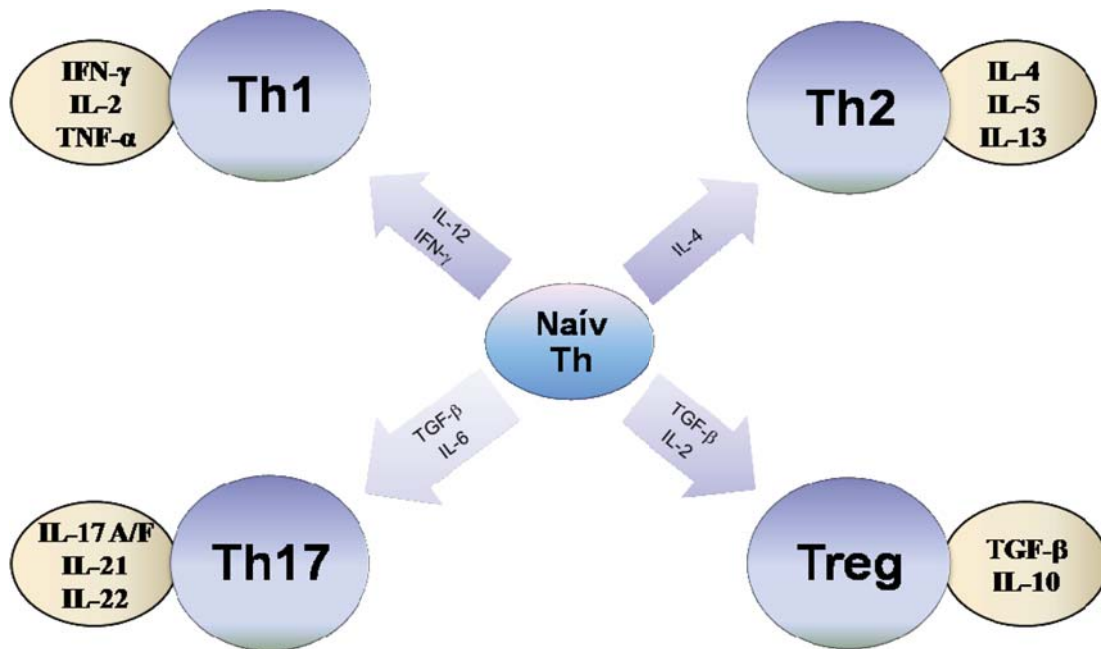
A Th17 és a Treg sejtek kialakulása egyaránt TGF- β -t igényel, ezért fejlődésük egy darabig azonos útvonalon halad, de az eltérő citokínkörnyezet hatására később kialakul a Treg-re jellemző Foxp3, illetve a Th17-re jellemző ROR γ t transzkripciós faktorok túlsúlya [8]. A differenciálódott Th17- és Treg-populációk a továbbiakban ellentétes effektor funkciókat látnak el, és az egyes gyulladásos betegségekben tapasztalt arányuk jellemzően reciprok mintázatot mutat [9, 10].

Az IL-6 a STAT3-útvonalon keresztül gátolja a Th1- és Treg-fejlődéshez vezető transzkripciós faktorok aktivációját [11], ugyanakkor elősegíti a Th17-differenciálódás legjellemzőbb transzkripciós faktorának, a ROR γ t-nek az expresszióját [12]. Továbbá fokozza a Th17 sejtek IL-21-termelését, amivel azután együttesen segítik az IL-23 receptor megjelenését a Th17 sejteken.

Az IL-21 autokrin módon szintén fokozza a ROR γ t és az IL-17A expresszióját [13, 14], míg az IL-23 a sejtek későbbi effektor funkcióinak szabályozásában, a sejtek túlélésében és expanziójában játszik fontos szerepet [15].

A Th17 sejtek funkciója a gyulladásos folyamatok szabályozásában

A Th17 sejtek az IL-17A-n kívül számos egyéb proinflammatorikus citokint is termelnek, mint az IL-17F,



1. ábra

A CD4⁺ T helper (Th) sejtek differenciálódásának modellje.

A naiv CD4⁺ T-sejtek Th1, Th2, illetve Th17 effektor vagy Treg irányba differenciálódása az antigénbemutatás során lokálisan jelen levő citokínkörnyezettől függ. A különböző Th effektor populációk különböző citokínprofilal rendelkeznek és eltérő effektor funkciókat közvetítenek. IFN- γ = interferon- γ ; IL-2, -4, -5, -10, -13, -21, -22 = interleukin-2, -4, -5, -10, -13, -21, -22; TGF- β = tumor growth factor- β ; Th = T helper; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; Treg = T-regulátor

IL-21, IL-22, IL-26, TNF- α és az IL-6. Ezek közül az IL-17A és az IL-17F szerkezetüket és funkciójukat tekintve a citokinek egy új családjába (IL-17A-F) tartoznak. Az IL-17A és az IL-17F kovalens homodimer vagy egymással képzett heterodimer formában van jelen a szervezetben [16, 17]. Bár szerkezetük 50%-os homológiát mutat és effektor funkcióik is hasonlóak, az IL-17F útján indukálható génexpresszió nagyságrenddel gyengébb az IL-17A által indukáltnál [18]. Ennek megfelelően az IL-17A-nak az autoimmun folyamatok kialakulásában is nagyobb szerepet tulajdonítanak. A CD4⁺ sejtek mellett a természetes és adaptív immunválaszban szerepet játszó több sejttypusban is kimutatták IL-17A-termelést: a CD8⁺ citotoxikus, a $\gamma\delta$ és NK T-sejtekben, továbbá monocytákban és neutrophil granulocytákban is [19, 20].

Az IL-17A és IL-17F közvetlenül elősegíti a neutrophil sejtek érését és kemotaxisát. Emellett közvetett hatását az epithel-, illetve endothelsejteken, valamint fibroblastokon és leukocytákon expresszálódó IL-17 receptor által aktiválódó jelátviteli utakon keresztül is gyakorolja. Az aktiváció eredményeként a célsejtekben proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-6, IL-1 β), gyulladásos mediátorok (NO, ciklooxygenázok, C-reaktív protein, akutfázis-proteinek, antimikrobiális peptidok, mucinok), kemoattraktánsok (IL-8, CCL20, CXCL1, CXCL5, CCL2), immunsejtek érését segítő faktorok (G-CSF, GM-CSF, IL-6) termelődnek, a sejt-

felszínen pedig adhéziós molekulák (ICAM-1) jelennek meg [21, 22].

Az IL-17 citokincsalád többi tagjáról jelenleg kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre. Míg az IL-17B, C és D az IL-17A-hoz hasonlóan elősegíti a proinflammatorikus citokinek transzkripcióját [23], addig az IL-17E a Th2 típusú citokinek indukálásával gátolja a Th17 sejtek fejlődését [24] (1. táblázat).

Ezek a folyamatok kontrollált körülmények között rendkívül fontosak a szervezet extracelluláris patogének elleni védekezésében [25]. A saját struktúrákkal szembeni tolerancia hiánya, illetve megszűnése azonban autoimmun kórképek kialakulásához vezethet. A CD4⁺ sejtek, különösen a proinflammatorikus citokinek termelő populációk hibás regulációja, ezen sejtek kontrollálatlan expanzióját okozhatja, amely fontos szerepet játszik az autoimmun betegségek, így a rheumatoid arthritis kialakulásában is.

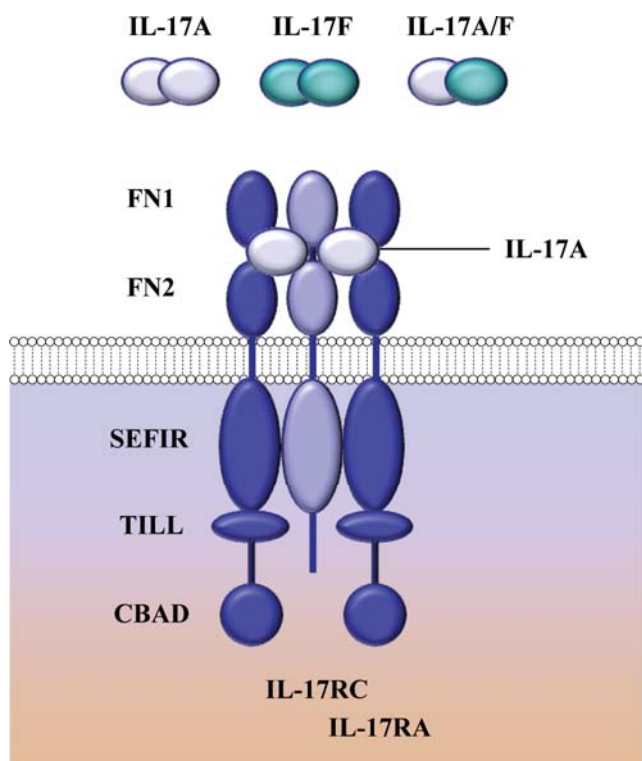
Az IL-17 receptor szerkezete és jelátvitelének áttekintése

A Th17 sejtek által szecernált IL-17A és F receptora, az IL-17RA és IL-17RC által képzett heteromer komplex [26, 27] a többi citokinreceptortól jelátviteli szempontból különböző, újonnan leírt receptorcsaládba (IL-17RA-E) tartozik (2. ábra). Az IL-17A az IL-17F-nél jóval nagyobb affinitással kapcsolódik a hete-

1. táblázat | Az IL-17 család tagjainak expressziója és ismert funkciói

IL-17 citokincsalád tagja	Egyéb név	Receptorok	Expresszió	Fő funkciók
IL-17A	IL-17 és CTLA8	IL-17RA és IL-17RC	Th17 sejtek, CD8 ⁺ T-sejtek, $\delta\gamma$ T-sejtek, NK-sejtek, NKT-sejtek és LTi sejtek	Autoimmun patológia, neutrophil toborzás, extracelluláris patogének elleni immunitás
IL-17B	Nem használatos	IL-17RB	Emésztőszervrendszer, hasnyálmirigy sejtjei és idegsejtek	Proinflammatorikus aktivitás?
IL-17C	Nem használatos	IL-17RE	Prosztata és magzati vese sejtjei	Proinflammatorikus aktivitás?
IL-17D	Nem használatos	Ismeretlen	Izmok, agy, szív, tüdő, hasnyálmirigy és zsírszövet sejtjei	Proinflammatorikus aktivitás?
IL-17E	IL-25	IL-17RA és IL-17RB	Intraepithelialis lymphocyták, tüdőepithelsejtek, alveolaris macrophagok, eosinophil, basophil granulocyták, NKT-sejtek, Th2 sejtek, hízósejtek, méh és emésztőszervrendszer sejtjei	Th2-irányú immunválaszt indukál és gátolja a Th17 sejtek által közvetített immunválaszt
IL-17F	Nem használatos	IL-17RA és IL-17RC	Th17 sejtek, CD8 ⁺ sejtek, $\delta\gamma$ T-sejtek, NK-sejtek, NKT-sejtek, LTi-sejtek	Neutrophiltoborzás, extracelluláris patogének elleni immunitás
IL-17A/IL-17F heterodimer	Nem használatos	IL-17RA és IL-17RC	Th17 sejtek, CD8 ⁺ sejtek, $\delta\gamma$ T-sejtek, NK-sejtek, NKT-sejtek, LTi-sejtek	Feltételezhetően autoimmun patológia, neutrophiltoborzás, extracelluláris patogének elleni immunitás
vIL-17	ORF13	IL-17RA (és IL-17RC?)	<i>Herpesvirus saimiri</i>	Ismeretlen

CTLA8 = cytotoxic T lymphocyte antigen 8; IL-17R = interleukin-17 receptor; LTi = lymphoid tissue inducer; NKT = natural killer T; ORF13 = open reading frame 13; Th = T helper



2. ábra

Az IL-17RA/C heteromer komplex szerkezete. Az IL-17R komplex IL-17RA és IL-17RC alegységekből áll. Az IL-17RA extracelluláris része fibronectin-III-szerű domént (FN) tartalmaz, amely az I. típusú citokinreceptor-család extracelluláris fibronectin doménjével mutat homológiát. Mindkét alegység tartalmaz citoplazmatikus SEF/IL-17R (SEFIR) doméneket, de a Toll/IL-1R (TIR) BB-hurokhoz hasonló szekvencia csak az IL-17RA-n található meg, mint TIR-szerű domén (TILL). Ehhez egy CBAD (C/EBP- β activation domain) domén kapcsolódik. CBAD = C/EBP- β activation domain; FN = fibronectin III-like domain; IL-17R = interleukin-17 receptor; SEFIR = SEF/IL-17R; TILL = TIR-like loop

romer receptorkomplex IL-17RA tagjához, míg az IL-17F inkább a receptorkomplex IL-17RC tagjához kötődik. Az IL-17RA extracelluláris része fibronectin-III-szerű domént (pre-ligand assembly domain, PLAD) tartalmaz, amely az I. típusú citokinreceptor-család extracelluláris fibronectin doménjével mutat homológiát [28]. A citoplazmatikus rész egy SEFIR (SEF/IL-17R), egy TILL (TIR-like loop) és egy CBAD (C/EBP- β activation domain) domént tartalmaz.

Az IL-17A számos proinflammatorikus folyamat szabályozásában kulcsfontosságú jelátviteli utat indukál, amelyek közül a legfontosabbak az NF- κ B, a MAPK (p38, JNK, ERK1/2) és a C/EBP- β , illetve a C/EBP- δ aktivációjához kötődnek (3. ábra).

Az ACT1 adaptor protein SEFIR doménjén keresztül – már 5 perccel az IL-17A-stimuláció után – az IL-17RA szintén SEFIR domént tartalmazó intracelluláris részéhez kapcsolódik, a továbbiakban pedig a TRAF6 (TNFR-associated factor 6) és valószínűleg a TRAF3 toborzásának is elengedhetetlen résztvevője lesz. A TRAF6 és TRAF3 a kanonikus NF- κ B-aktiváció

nélkülözhetetlen aktivátorai. A TRAF6 szintén szükséges a MAPK családba tartozó p38 aktiválódásához. Ugyanakkor az IL-17RA-n keresztüli jelátvitelben fontos szerepe van az ACT1-függő vagy -független ERK1/2-aktivációnak is, ami aztán a C/EBP- β transzkripciófaktor gyors foszforilációját idézi elő. Bár az IL-17A többféle MAPK aktivációjában is szerepet játszik, ezek közül általában az ERK foszforilálódik a leggyorsabban és leggyorsabban.

Az IL-17A útján indukálódó jelátviteli utak és génexpresszió homológ a természetes immunrendszer sejtjeire jellemző IL-1/TLR (Toll-like receptor) jelátvitelével, bár a funkcionális receptormotívumok és proximális adaptorok tekintetében eltérnek egymástól [29]. Egyes esetekben más T-lymphocytá-populációkra jellemzőbb JAK-STAT, valamint a PI3K és Akt jelátviteli utak szerepét is kimutatták [30, 31]. Az Akt fontos szerepet tölthet be a későbbiekben az ERK1/2 aktivációjában is. Ilyen módon az IL-17A lényeges kapcsolatot jelenthet az adaptív és természetes immunrendszer sejtjei között.

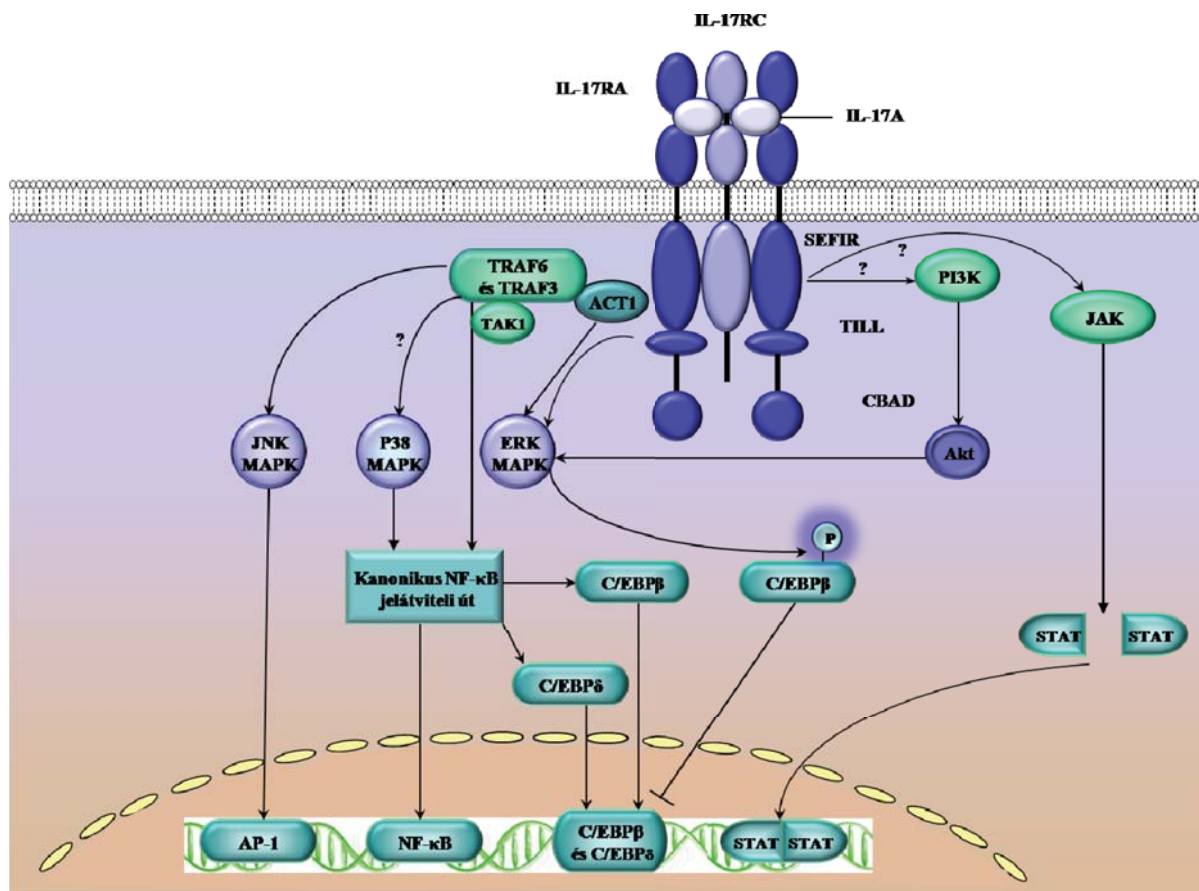
Az IL-17R család többi tagjának az IL-17RA-val szemben sokféle splice variánsa ismert. Az IL-17RB leginkább endokrin szövetekben, vesében, májban, valamint Th2 sejteken expresszálódik és IL-17B-t, valamint IL-17E-t köt. Az IL-17RD és IL-17RE receptorok és ligandumaik egyelőre kevésbé ismertek.

A Th17 sejtek szerepe humán autoimmun betegségekben

A Th17 sejtek felismerését követően számos krónikus autoimmun kórképben – rheumatoid arthritis (RA), sclerosis multiplex (MS), psoriasis, Crohn-betegség, szisztémás lupus erythematosus (SLE) – mutatták ki a Th17 sejtek és az általuk szecernált citokinek, így az IL-17A fokozott jelenlétét. A legjobban tanulmányozott ezek közül az RA, amely patomechanizmusában számos közös vonást mutat az MS-sel és a Crohn-betegséggel abban a tekintetben, hogy mindegyiknél egy proinflammatorikus citokinek termelését elősegítő lokális krónikus gyulladásos folyamat vezet az extracelluláris mátrix és a tight junctionok felbomlásához [32]. Lényeges szerepet kap továbbá ezekben a betegségekben az ellentétes effektor funkciókkal rendelkező Th17 és Treg sejtek közötti egyensúly felbomlása és Th17 irányba való eltolódása is.

A Th17 sejtek szerepe a rheumatoid arthritisben

A RA elsősorban a kis és közepes ízületeket érintő krónikus, szisztémás gyulladásos kórkép, gyakran extraarticularis szervi érintettséggel. Hazánkban a népesség körülbelül 1%-át érinti. Az egyébként sejtsejtes synoviumban a betegség kezdetén gyulladásos sejtek



3. ábra

Az IL-17A által indukált legfontosabb jelátviteli utak áttekintése.

Az IL-17A receptorhoz kötődése után az ACT-1 adaptor protein SEFIR doménjén keresztül kapcsolódik az IL-17RA citoplazmatikus SEFIR doménjéhez. Az ACT1 közvetíti a TRAF6 és valószínűleg a TRAF3 kapcsolódását is: ezek a faktorok a kanonikus NF-κB jelátviteli út fontos upstream aktivátorai. Az NF-κB magba transzlokálódásához vezető jelátviteli úton a C/EBP-β, illetve a C/EBP-δ transzkripció faktorok aktivációja is bekövetkezhet. Valószínűleg a TRAF6 szükséges a p38 MAPK aktiválásához is. Az ERK MAPK ACT1-függő, illetve ACT1-független úton, valamint alternatív módon a PI3K/Akt útján is aktiválódhat: a végeredmény a C/EBP-β gyors foszforilációja, ami gátolja a transzkripció faktor transzlokációját a magba. A JNK MAPK szintén a TRAF6-on keresztül foszforilálódik: ez elsősorban az AP-1 (c-jun/c-fos) transzkripció faktor c-jun tagjának aktivációját segíti elő. Végül, az IL-17R aktivációja a JAK-on keresztül a STAT foszforilációjához, dimerizációjához és magba transzlokálódásához vezethet.

ACT1 = adaptor protein CIKS/Akt1; Akt = RAC serine/threonine-protein kinase; AP-1 = activator protein-1; C/EBP = CCAAT/enhancer binding protein; ERK = extracellular signal-regulated kinase; JAK = Janus kinase; JNK = c-Jun N terminal kinase; MAPK = mitogen-activated protein kinase; NF-κB = nuclear factor kappa-B; PI3K = phosphoinositide 3-kinase; SEFIR = SEF/IL-17R domén; STAT = signal transducers and activators of transcription protein; TIR = Toll/IL-1R domén; TRAF = TNF receptor associated factor

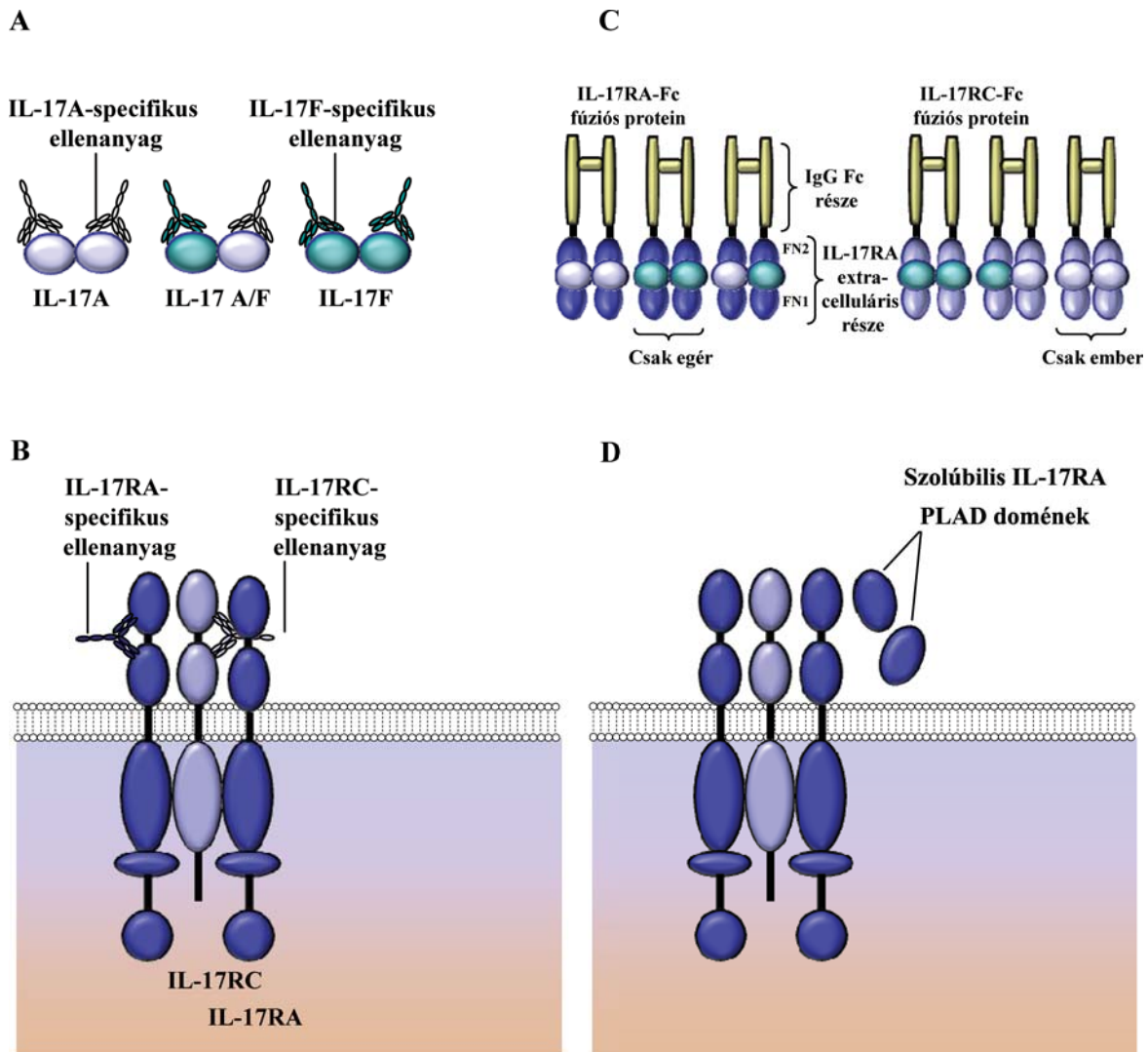
inváziója figyelhető meg, amely hyperplasiához, panusképződéshez vezet. Ezt követően jelennek meg a porcot destruáló folyamatok, csonteroziók, ami végső soron az adott ízület deformitását, funkcióvesztését okozhatja [33].

Az RA klinikai, laboratóriumi és radiológiai jellemzőiben, valamint az eltérő terápiás válaszokban tapasztalható jelentős különbségek a betegség heterogenitására, a kiváltó tényezők multifaktoriális jellegére utalnak. Autoantitestek, mérsékelten megemelkedett gyulladásos paraméterek már évekkel megelőzhetik a klinikai tüneteket. Az autoantitestek közül ki kell emelnünk a rheumatoid faktor (RF) és az RA-ra specifikus anticitrullinált proteinantitestek (ACPA) csoportját, a genetikai faktorok közül a shared-epitop (HLA-DRB1*0101 stb.), valamint a PTPN22 (protein-tirozinfoszfátáz) és CTLA-4-mutációkat. A környezeti

faktorok közül a dohányzás, különös tekintettel az ACPA-pozitív egyéneknél, további kockázatot jelent. Összességében a szervezet saját, elsősorban ízületi antigénjei ellen irányuló autoimmun folyamatai döntőek az RA patomechanizmusában.

Az RA kapcsán végzett legújabb vizsgálatok a Th17 sejtek és az általuk indukált gyulladásos mediátorok központi szerepét bizonyítják a betegség lefolyásában. A Th17 sejtek aktiválásában, csont- és porckárosító mechanizmusainak közvetítésében az immunrendszer és az ízület felépítő sejtek számos típusa vesz részt.

Az RA-ban a fibro- és osteoblastok is képesek naiv T-sejteknek szuperantigéneket bemutatni, ami végül a T-sejtek differenciálódásához és Th17 sejtek kialakulásához, aktivációjához vezet. A synovialis macrophagok Toll-like receptor (TLR) -4-en keresztüli aktivációjuk révén szintén fontos közvetítői a Th17 sejtek



4. ábra

IL-17R-kötő komplexek és IL-17 jelátvitel terápiás blokkolását célzó stratégiák. Az interleukin-17 receptor (IL-17R) komplex a legtöbb tanulmány szerint legalább két IL-17RA-t és egy IL-17RC alegységet tartalmazó trimer formában van jelen. Mind az IL-17A, mind az IL-17F jelátvitel ezeken az alegységeken keresztül történik, bár emberben az IL-17A az IL-17RA, míg az IL-17F az IL-17RC alegységhez kötődik nagyobb affinitással. **A-B** A ligandumokra vagy a receptoralegységekre specifikus ellenanyagok használata a legegyszerűbb terápiás stratégia. **C** A szolúbilis IL-17R alegységek IgG Fc részével fuzionáltatott fehérjének használata is terjedőben van. **D** Végül, a receptor összeszerelődése megakadályozható az IL-17RA szolúbilis PLAD doménjeinek alkalmazásával. FN = fibronectin III-like domain; IgG Fc = immunoglobulin G, constant (crystallisable) fragment; IL-17R = interleukin-17 receptor; PLAD = preligand assembly domain

aktiválódásának, illetve az általuk indukált gyulladásoz folyamatoknak [34].

Az IL-17 RA-ban betöltött központi szerepét számos adat támasztja alá. Az IL-17 knock-out (KO) állatoknál a vad típushoz képest lényegesen kisebb mértékben alakul ki a kollagénindukált arthritis (CIA) [35]. Az aktivált Th17 sejtek számos gyulladásoz citokint, így IL-17A-t, IL-17F-et, IL-6-ot, IL-21-et, IL-22-t és IL-23-at termelnek, amelyek szintje az RA-s betegek synoviumában magasabbnak bizonyult [36, 37]. Az exogén IL-17A hatására térdízületben kiterjedt immunsejt-migrációval, csontkopással és porcdegradációval járó masszív károsodás alakul ki [38]. Ez alapján úgy tűnik, hogy az IL-17A lokális felszabadulása önmagában is elég a humán RA tüneteinek kiváltásához.

Az IL-17A számos indirekt gyulladásközvetítő hatással is rendelkezik, mivel különböző proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-23), kemokinek (CXCL-1, -2, -5, -8, CCL-2, CCL-20), granulopoiesist indukáló (G-CSF, GM-CSF), angiogenezist fokozó (VEGF) és komplement faktorok (az alternatív út C3 és B faktora) termelését váltja ki a synovialis fibroblasztokból, condrocytákból, osteoblastokból és macrophagokból, amellyel fokozza a fehérvérsejtek migrációját és expanzióját a gyulladt szövetbe. Bár az IL-17A önmagában is képes az RA tüneteinek kiváltására, az IL-17A és az általa indukált TNF- α , illetve az IL-1 β szinergisztikusan fokozzák RA-ban a gyulladást, a csont- és porcárosodást. A három citokin együttes gátlása jóval hatékonyabb a kollagéndegradáció visszaszorítása

szempontjából, mint a külön-külön alkalmazott terápia [39].

A Th17 sejtek által szecernált IL-21 fontos szerepet játszhat az autoantitest-képződés folyamatában, mivel amellet, hogy a Th17 sejtek fontos autokrin növekedési faktora, az IgG-termelés és a T-sejt-függő humorális immunválasz egyik fő szabályozója is. Bár viszonylag kevés tanulmány foglalkozik a Th17 sejtek és az RA-ra jellemző autoantitestek kapcsolatával, a T-sejteken található B-sejt-aktiváló faktor (BAFF) fokozott expressziója szoros összefüggést mutatott a B-sejtek autoantitest-termelésével [40].

RA-ban a porcok károsodásához két fő mechanizmus vezet, az egyik a porcot felépítő condrocyták proteoglikán- és kollagéntermelésének gátlása, a másik az extracelluláris mátrix lebomlása. A gyulladás és az immunsejtek migrációjának serkentésén túl az extracelluláris mátrix lebomlását is az IL-17A közvetíti a synoviocyták mátrixmetalloproteináz- (MMP) és kollagenáz-, illetve a condrocyták degradatív prosztaglandin- E_2 - (PGE₂) és nitrogén-oxid- (NO) termelésének serkentésével. Míg a condrocyták mátrixszintézis-gátlását elsősorban az IL-17A által indukált IL-1 β , addig a proteoglikántermelés gátlását a NO szabályozza. Condrocytáiban az IL-17A-kezelést követően az NF- κ B és a MAPK (ERK, JNK, p38) jelátviteli utak szerepét sikerült igazolni [41].

RA-ban a csontok degradációjának fő közvetítői az osteoclastok, amelyek végső differenciálódásához sejt-sejt kontaktusra van szükség a myeloid eredetű osteoclast-prekurzorok és a mesenchymalis sejtek (osteoblastok, CD4⁺ T-lymphocyták) között. A sejtek közötti kapcsolat létrehozásáért a mesenchymalis sejteken expresszálandó RANK ligandum (RANKL) és az osteoclastokon található RANK receptor kapcsolódása a felelős [42]. Az IL-17A a RANK ligandum expressziójának fokozásával, illetve az osteoblastok által termelt PGE₂-termelés serkentésével segíti elő az osteoclastogenezist [43], ezáltal indukálva a csontkárosító mechanizmusokat. Úgy tűnik, az IL-17A, a TNF- α , az IL-6 és az IL-23 citokinek egymást segítve vesznek részt ezen folyamatok szabályozásában.

Terápiás lehetőségek

Napjainkban egyre több új támadáspontú gyógyszer kerül bevezetésre a klinikai immunológiában és így a reumatológiában is. Jelenleg az RA terápiája kapcsán a TNF- α hatásait gátló szerek a hagyományos betegségmódosító terápiára nem reagáló (DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs) betegek körében alkalmazhatók. Amennyiben a beteg DMARD-nonreszpondernek minősül – azaz methotrexat, leflunomid, sulfasalazin, hydroxichloroquin, esetleg cyclosporin, azathioprin vagy ezek valamely kombinációja hatástalan –, az anti-TNF- α -terápia (adalimumab, etanercept, infliximab) a következő lehetőség. Bár bevezetésük

hatalmas előrelépést jelentett az RA terápiájában, a DMARD nonreszponder betegek mintegy 30%-a egyben anti-TNF- α -nonreszponder is. További terápiás lehetőség a szelektív B-sejt-gátló terápia anti-CD20 (rituximab), az IL-1 receptor (anakinra) és az IL-6-antagonista (roactembra) alkalmazása.

A legújabb terápiás protokollok a Th17 sejtek fejlődését, funkciót és expanzióját elősegítő citokinek – mint az IL-1 β , IL-6, az IL-21 és az IL-23 vagy transzkripciós faktorok (ROR γ t, STAT3) – célzott gátlását tűzték ki célul [44].

Az IL-17A, a TNF- α - és az IL-1 β -termelést gátló, továbbá a kollagénszintézist serkentő Th2 citokinek (például IL-4, IL-13) [45], valamint a Treg-differenciálódást és -funkciót elősegítő faktorok (például TNF- α -inhibitorok) [46] alkalmazása hatékonyan csökkenti az RA által okozott csontkárosodást. A fázis I klinikai kísérletek eredményei alapján az IL-17A és IL-17F homo-, illetve heterodimerek elleni neutralizáló antitestek hatékony eszközei lehetnek az RA-ellenes terápiának (4. ábra).

A jövőben szintén hatékony terápiás kezelés lehet az IL-17RA-IL-17RC komplex blokkolása neutralizáló ellenanyagok vagy az IL-17R-alegységek és IgG Fc részének fuzionáltatásából származó peptidok segítségével [47], illetve a receptor extracelluláris részének összekapcsolódását gátló szolubilizáló PLAD domének alkalmazásával [48] (4. ábra).

Irodalom

- [1] Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W. és mtsai: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 1986, 136, 2348–2357.
- [2] Zheng, S. G., Wang, J., Wang, P. és mtsai: IL-2 is essential for TGF- β to convert naïve CD4⁺CD25⁻ cells to CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells and for expansion of these cells. *J. Immunol.*, 2007, 178, 2018–2027.
- [3] Annunziato, F., Cosmi, L., Santarlasci, E. és mtsai: Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.*, 2007, 204, 1849–1861.
- [4] Acosta-Rodriguez, E. V., Rivino, L., Geginat, J. és mtsai: Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. Immunol.*, 2007, 8, 639–646.
- [5] Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R. és mtsai: Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.*, 2005, 6, 1123–1132.
- [6] Manel, N., Unutmaz, D., Littman, D. R.: The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ tt. *Nat. Immunol.*, 2008, 9, 641–649.
- [7] Volpe, E., Servant, N., Zollinger, R. és mtsai: A critical function for transforming growth factor- β , interleukin-23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat. Immunol.*, 2008, 9, 650–657.
- [8] Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W. és mtsai: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441, 235–238.
- [9] Nistala, K., Wedderburn, L. R.: Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48, 602–606.

- [10] Eisenstein, E. M., Williams, C. B.: The Treg/Th17 cell balance: A new paradigm for autoimmunity. *Pediatr. Res.*, 2009, 65, 26R–31R.
- [11] Yang, X. O., Panopoulos, A. D., Nurieva, R. és mtsai: STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 9358–9363.
- [12] Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L. és mtsai: The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell*, 2006, 126, 1121–1133.
- [13] Korn, T., Bettelli, E., Gao, W. és mtsai: IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature*, 2007, 448, 484–487.
- [14] Nurieva, R., Yang, X. O., Martinez, G. és mtsai: Essential auto-crine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, 448, 480–483.
- [15] Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W. M. és mtsai: IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005, 201, 233–240.
- [16] Wright, J. F., Guo, Y., Quazi, A. és mtsai: Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4⁺ T cells. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 13447–13455.
- [17] Chang, S. H., Dong, C.: A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17F regulates inflammatory responses. *Cell Res.*, 2007, 17, 435–440.
- [18] McAllister, F., Henry, A., Kreindler, J. L. és mtsai: Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth related oncogene- α and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J. Immunol.*, 2005, 175, 404–412.
- [19] Shibata, K., Yamada, H., Hara, H. és mtsai: Resident V δ 1⁺ γ δ T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. *J. Immunol.*, 2007, 178, 4466–4472.
- [20] Ferretti, S., Bonneau, O., Dubois, G. R. és mtsai: IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J. Immunol.*, 2003, 170, 2106–2112.
- [21] Gaffen, S. L.: An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*, 2008, 43, 402–407.
- [22] Shen, F., Gaffen, S. L.: Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine*, 2008, 41, 92–104.
- [23] Li, H., Chen, J., Huang, A. és mtsai: Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 773–778.
- [24] Dong, C.: Regulation and pro-inflammatory function of interleukin-17 family cytokines. *Immunol. Rev.*, 2008, 226, 80–86.
- [25] Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T. és mtsai: Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 2009, 30, 108–119.
- [26] Wright, J. F., Bennett, F., Li, B. és mtsai: The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J. Immunol.*, 2008, 181, 2799–2805.
- [27] Kuestner, R., Taft, D. W., Haran, A. és mtsai: Identification of the IL-17 receptor related molecule, IL-17RC, as the receptor for IL-17F. *J. Immunol.*, 2007, 179, 5462–5473.
- [28] Yao, Z., Fanslow, W. C., Seldin, M. F. és mtsai: Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 1995, 3, 811–821.
- [29] Shen, F., Ruddy, M. J., Plamondon, P. és mtsai: Cytokines link osteoblasts and inflammation: microarray analysis of interleukin-17 and TNF α -induced genes in bone cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, 77, 388–399.
- [30] Huang, F., Kao, C. Y., Wachi, S. és mtsai: Requirement for both JAK-mediated PI3K signaling and ACT1/TRAF6/TAK1-dependent NF- κ B activation by IL-17A in enhancing cytokine expression in human airway epithelial cells. *J. Immunol.*, 2007, 179, 6504–6513.
- [31] Kim, K. W., Cho, M. L., Park, M. K. és mtsai: Increased interleukin-17 production via a phosphoinositide 3-kinase/Akt and nuclear factor κ B-dependent pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, 7, R139–R148.
- [32] Firestein, G. S.: Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003, 423, 356–361.
- [33] Firestein, G. S.: Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 2005, 11, S39–44.
- [34] Abdollahi-Roodsaz, S., Joosten, L. A., Helsen, M. M. és mtsai: Shift from toll-like receptor 2 (TLR-2) toward TLR-4 dependency in the erosive stage of chronic streptococcal cell wall arthritis coincident with TLR-4-mediated interleukin-17 production. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 3753–3764.
- [35] Nakae, S., Nambu, A., Sudo, K. és mtsai: Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J. Immunol.*, 2003, 171, 6173–6177.
- [36] Kim, H. R., Kim, H. S., Park, M. K. és mtsai: The clinical role of IL-23p19 in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2007, 36, 259–264.
- [37] Ikeuchi, H., Kuroiwa, T., Hiramatsu, N. és mtsai: Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1037–1046.
- [38] Lubberts, E., Joosten, L. A., van de Loo, F. A. és mtsai: Overexpression of IL-17 in the knee joint of collagen type II immunized mice promotes collagen arthritis and aggravates joint destruction. *Inflamm. Res.*, 2002, 51, 102–104.
- [39] Chabaud, M., Page, G., Miossec, P.: Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF- α on macrophage inflammatory protein-3 α production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J. Immunol.*, 2001, 167, 6015–6020.
- [40] Pevs, J. O., Davidon, C., Devauchelle, V. és mtsai: BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1050, 34–39.
- [41] Shalom-Barak, T., Quach, J., Lotz, M.: Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF κ B. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 27467–27473.
- [42] Page, G., Miossec, P.: RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 2307–2312.
- [43] Nakashima, T., Kobayashi, Y., Yamasaki, S. és mtsai: Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- κ B ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 275, 768–775.
- [44] Kikly, K., Liu, L., Na, S. és mtsai: The IL-23/Th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006, 18, 670–675.
- [45] Lubberts, E., Joosten, L. A., Chabaud, M. és mtsai: IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J. Clin. Invest.*, 2000, 105, 1697–1710.
- [46] Nadkarni, S., Mauri, C., Ebsenstein, M. R.: Anti-TNF- α therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF- β . *J. Exp. Med.*, 2007, 204, 33–39.
- [47] Lubberts, E.: IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine*, 2008, 41, 84–91.
- [48] Deng, G. M., Zheng, L., Chan, F. K. és mtsai: Amelioration of inflammatory arthritis by targeting the pre-ligand assembly domain of tumor necrosis factor receptors. *Nature Med.*, 2005, 11, 1066–1072.

(Himer Leonóra,
Budapest, Bóky u. 54., 1083
e-mail: himernori@gmail.com)