

# A Th17-es lymphocyták szerepe asztmában

Dr. Endre László, Vasútegészségügyi Központ, Budapest

## A Th17-es lymphocyták felfedezésének története

Az 1970-es években legfeljebb annyit tudtunk a lymphocytákról, hogy vannak T-lymphocyták, amelyek feltehetően a sejtes védekezésért felelősek és B-lymphocyták, amelyek az immunglobulin-termelést irányítják. Aztán kiderült, hogy a T-lymphocyták egy része főleg elnyom (T suppressor = CD8) valamilyen reakciót, másik része pedig elősegít (T helper = CD4) valami mást.

1986-ban *Mossman és munkatársai* írták le elsőként, hogy a T-helper lymphocytáknak is legalább két alcsoportjuk van, melyek különböző cytokineket termelnek. Ezeket Th1-nek, illetve Th2-nek nevezték el<sup>1</sup>.

2005-ben pedig két szerzőcsoport egymástól függetlenül, teljesen egy időben ismertett egy olyan CD4+ lymphocytá csoportot, melyek IL-17-et tudnak termelni, és ezeket Th17 lymphocytáknak nevezték el<sup>2,3</sup>.

Tartozunk az igazságnak annyival, hogy az IL-17-et *Yao és munkatársai* már 10 évvel korábban leírták<sup>4</sup>, sőt az is nagyon valószínű, hogy *Rouvier és munkatársai* már 1993-ban ugyanezt az interleukint találták meg<sup>5</sup>.

Mielőtt a Th17-es lymphocyták részletesebb ismertetését elkezdenénk, érdemes nagyon vázlatosan átnéznünk, mit kell tudnunk a CD4+ lymphocytákról.

## A CD4+ T-sejtek csoportjai

A „naiv” CD4+ T-sejtekből alapvetően négy különböző fajta sejt alakulhat ki<sup>6</sup>.

Ha IL-12 és IFN-gamma hat rájuk, akkor Th1-es sejtek keletkeznek, melyek főként IFN-gammát és TNF-alfát termelnek. Elsősorban a sejtes immunválaszban, a szervspecifikus autoimmunitásban és az intracelluláris fertőzések elleni küzdelemben van szerepük.

IL-4 hatására Th2-es sejtek jönnek létre, melyek fő termékei az IL-4, IL-5, IL-13. Ezek a sejtek

az extracelluláris paraziták elleni védekezésben fontosak, de döntő szerepük van az allergiás betegségek, az asztma tüneteinek kialakulásában is.

Eddig még nem említettük a regulatorikus T-sejteket (Treg), melyek a naiv CD4+ T-sejtekből TGF-béta és retinoidsav együttes hatására alakulnak ki, és főként IL-10-et, IL-35-öt és TGF-bétát termelnek. Szerepük van a többi helper sejt működésének szabályozásában, az autoimmun folyamatok visszaszorításában. Működésükről részletes összefoglalót írtak 2008-ban *Vignali és munkatársai*<sup>7</sup>.

Jelen közlemény célja a negyedik CD4+ sejt-fajta, a Th17-es sejtek emberi asztmában játszott lehetséges szerepének ismertetése.

## A Th17-es sejtek kialakulása

Felfedezésük után a Th17-es sejtekről először azt gondolták, hogy csak az extracelluláris kórokozók elleni védekezésben és az autoimmun betegségekben van valamilyen szerepük. Létrejöttüket elsősorban a TGF-béta és az IL-6 szabályozza. A TGF-béta szerepe különösen érdekes. Ha alacsony koncentrációban van jelen, akkor az IL-6-tal szinergizálva a Th17 differenciációt segíti elő, magas koncentrációban viszont a Treg lymphocyták termelését indítja be<sup>8</sup>.

Az IL-6 a STAT3 transzkripciósfaktort aktiválja, amely nélkülözhetetlen a Th17 kialakulásához. Az eddigi ismereteket összefoglalva megállapítható, hogy a következő cytokineket serkentik a Th17-es lymphocyták kialakulását: TGF-béta, IL-6, IL-1-béta, IL-21. Vannak olyan cytokineket is, melyek gátolják a Th17-es sejtek kialakulását. Ilyen például a Th1-es sejtekből származó IFN-gamma és a Th2-es sejtekből származó IL-4. Ugyanígy gátló hatású az IL-2 (a STAT5a/b indukciója révén). Az IL-27 a gátló hatását a ROR-gamma-t expressziója révén feje ki. A Treg sejtekből származó IL-10 szintén gátló hatású<sup>9</sup>.

Korábban úgy vélték, hogy az IL-23-ra is szükség van a differenciálódásukhoz, később kiderült, hogy ez „csupán” a túlélésükhöz és a patológiás Th17-es sejtek expanziójához szükséges<sup>10</sup>.

Egy 1027 asztmás és 931 kontroll gyermekén végzett vizsgálatban taiwani szerzők összefüggést találtak az IL-17A génjének egyik változata (rs8193036) és az asztma között<sup>11</sup>.

### **Az IL-17 cytokin család tagjai és receptoraik**

Németországban dolgozó iráni kutatók 2014-ben jól követhető összefoglalót tettek közzé a Th17-es sejtekből származó IL-17-ről<sup>12</sup>. Részletesen leírják az egész IL-17 cytokin családot, azok receptorait és az emberi gyulladásos betegségekben játszott szerepét. Külön kiemelve tárgyalják a rheumatoid arthritist, a psoriasist, az SLE-t, a Crohn-betegséget, a sclerosis multiplexet, a sclerodermát és a hyper-IgE szindrómát. Az asztmát csak érintőlegesen említik.

A Th17-es sejtek által kiválasztott legfontosabb termékek az IL-6, az IL-17 (ez több fajta interleukint jelent), az IL-21, az IL-22, a TNF-alfa és a GM-CSF.

Az IL-17 cytokin családnak hat tagja van. Az IL-17A (általában ezt hívják IL-17-nek), az IL-17B, az IL-17C, az IL-17D, az IL-17E (másik neve IL-25) és az IL-17F. Közülük az IL-17A és IL-17F működését ismerjük legjobban. Az őket kódoló gének egymáshoz közel (a 6-os kromoszómán) helyezkednek el. Mindketten proinflammatorikus válaszokat közvetítenek.

Az IL-25 (más néven IL-17E) a férgekkel szembeni és az allergiás gyulladásban megnyilvánuló Th2-es sejtválaszt szabályozza. Az IL-17C-nek a nyálkahártya immunitásban és az autoimmun betegségekben van szerepe. Az IL-17B és IL-17 D proinflammatorikus cytokinek termelését tudja beindítani, de biológiai szerepük még nem teljesen világos.

Az IL-17 családba tartozó cytokinek biológiai hatásukat receptorokra kapcsolódva fejtik ki. Ezek a receptorok általában heterodimer formában jelennek meg, mely dimernek egyik tagja többnyire az IL-17RA, és ennél fogva ezek a receptorok többnyire nem csak egy bizonyos fajta IL-17 felismerésére képesek.

Az IL-17 receptorai a fehérvérsejtek mellett a nem vérképzéshez tartozó sejteken (pl.

a macrophagokon, a fibroblastokon, a tüdő epitheliális sejtjein) is megjelennek<sup>12</sup>.

Szép összefoglaló közleményt írt 2013-ban *Jin és Dong* az IL-17-nek a gyulladásban és az immunológiai folyamatokban játszott szerepéről<sup>13</sup>. Ennek kapcsán nemcsak a Th17-es lymphocytákról írnak, hanem megemlékeznek az egyéb, IL-17-t termelni képes sejtekről (pl. a gamma-delta T-sejtekről, natural killer T-sejtekről, a macrophagokról, a Paneth-sejtekről és a vékonybél nyálkahártyájában található speciális alfa-béta sejtekről) is.

### **Korai közlemények az IL-17 asztmában játszott szerepéről**

Nagyon igazságtalan lenne, ha nem idéznénk azokat a szerzőket, akik már a Th17-es lymphocyták felfedezése előtt rájöttek arra, hogy az IL-17-nek fontos szerepe van az asztma bizonyos, főként súlyos formáiban.

A Yale egyetem kutatói immuncitokémiai módszerrel már 2001-ben kimutatták, hogy asztmás betegeknek a köpetben és hörgőmosó folyadékban jóval több az IL-17 pozitív sejt, mint a nem asztmás kontrolloknál<sup>14</sup>. Azt is bebizonyították, hogy az eosinophil sejtek is képesek IL-17-et termelni. Ezt követően asztmás és nem asztmás egyének biopsziából származó fibroblast tenyészeit IL-17 hatásának tették ki és azt találták, hogy ennek hatására proinflammatorikus cytokinek (IL-6 és IL-11) termelődtek, de megnövekedett a gyulladásos mediátorok (alfa-chemokinek, IL-8, growth-related oncogene-alfa) kiválasztása is. Ez volt az első leírás arról, hogy az IL-17-nek valamilyen szerepe lehet az asztmában<sup>14</sup>.

Hongkongi kutatók ugyancsak 2001-ben 41 allergiás asztmás és 30 kontroll egyén vizsgálata során az asztmások szérumában szignifikánsan magasabb proinflammatorikus cytokin (IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18) koncentrációt találtak, mint a kontrollokéban. Viszont a Th1/Th2 hányadosuk alacsonyabb volt a kontrollokénál. Mindezek alapján arra következtettek, hogy az allergiás asztmára az jellemző, hogy mind a proinflammatorikus, mind a Th2-ből származó cytokinek nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a kontrollokban, az alacsony Th1/Th2 arányuk pedig azt jelenti, hogy allergiás asztmában Th2 dominancia van<sup>15</sup>.

Az asztmások metacholinnal kiváltható hörgő hiperreaktivitása szintén összefüggést mutatott a köpetük magas IL-17 koncentrációjával. 2003-ban írták le katowicei tüdőgyógyászok, hogy idült tüdőbetegségben szenvedő egyének köpetében az IL-17 koncentráció egyenesen arányos a methacholin által kiváltható hörgő hiperreaktivitás mértékével<sup>16</sup>. A COPD-s betegek köpetének szignifikánsan alacsonyabb volt az IL-17 koncentrációja, mint az asztmások vagy az idült hörghurutban szenvedők köpetének. Az asztmásoknak szignifikánsan magasabb volt a köpet IL-17 szintjük, mint a többieknek.

Amerikában kutató szerzők 2003-ban (tehát még a Th17-es sejtek felfedezése előtt) *in vitro* szövettényesztéses vizsgálattal igazolták, hogy humán tracheobronchiális epitheliális (TBE) sejtekben IL-6 és IL-17 adagolással mucin gén expressziót lehet serkenteni (MUC5B és MUC5AC). Hasonló serkentést majmokban és egerekből származó TBE sejttényesztéseken is ki tudtak mutatni<sup>17</sup>. A mucin termelés fokozódása pedig fontos összetevője az asztmás nehézlégzésnek is.

Ugyancsak 2003-ból származik *Chakir és munkatársai* cikke, mely az IL-17-nek a súlyos asztmában észlelhető szöveti átépülésben (remodelling) játszott szerepét tárgyalja<sup>18</sup>. Különböző súlyosságú asztmások hörgőbiopsziás anyagában immuncitokémiai módszerrel vizsgálták az IL-11, az IL-17, a TGF- $\beta$  és az I-es és III-as típusú kollagén expresszióját. Az IL-11 és az IL-17 a mérsékelt súlyos és a súlyos asztmásoknál emelkedett volt, de szteroid kezelést követően csökkent. Az I-es és III-as kollagén szintje is magas volt valamennyi asztmás csoportban, de ez nem csökkent szteroid kezelés után.

### **Az IL-17 hatása a humán légúti simaizomsejtekre**

A humán légúti simaizomsejtek gyulladásos mediátorok hatására adhézis molekulákat és citokineket termelnek. *Hennes és munkatársai* 2004-ben kimutatták<sup>19</sup>, hogy a 10ng/ml koncentrációban adott IL-17A – valószínűleg poszttranszkripcionális úton – fokozza a simaizomsejtek által TNF- $\alpha$ -val közvetített IL-6 szekréciót.

Ugyancsak humán légúti simaizom sejttényesztés felhasználásával *Rahman és munkatársai* 2006-ban azt igazolták, hogy az IL-17 sima-

izomsejtekből eotaxin termelést tud kiváltani, ezáltal fontos szerepe lehet az allergiás asztma tüneteinek kialakulásában<sup>20</sup>.

2007-ben közölték kanadai szerzők azt a megfigyelést<sup>21</sup>, miszerint az IL-17 fokozza a humán légúti simaizomsejtek IL-1- $\beta$  által kiváltott CXCL-8 termelését (a CXCL-8 ugyanaz, mint az IL-8).

### **A Th17-es lymphocyták kapcsolata az asztmával**

*Park és munkatársai* a Th17-es lymphocytákat elsőként leíró közleményükben igazolták, hogy IL-17A hatására neutrophil leukocyták és macrophagok áramlanak a gyulladás helyszínére<sup>3</sup>. Ennek kapcsán jön létre a közvetlen kapcsolat a Th17-es sejtek és az asztma között.

*Bullens és munkatársai* 2006-ban írták le, hogy a súlyos asztmások köpetében magas az IL-17A és IL-8 mRNA koncentráció, míg az enyhe vagy mérsékelt súlyos formában szenvedőknek csak a felében mutatható ki egyáltalán. A köpetben mért IL-17A és IL-8 mRNA szint jól korrelált egymással és a köpet neutrophil leukocytá számával is. Ennek alapján úgy vélik, hogy a Th17-es sejtek által termelt IL-17A (az IL-8 közvetítésével) vezet a neutrophil gyulladáshoz súlyos asztmában<sup>22</sup>.

Francia szerzők 2006 novemberében leírták, hogy a Th17-es sejtekből származó (endogén) IL-17-nek kettős hatása van. Szükség van rá az antigénnel való szenzitizáció alatt, de egerekben csökkenti az allergiás választ a dendritikus sejtek és a cytokin szintézis gátlása révén<sup>23</sup>.

### **A szteroid-rezisztencia biológiai háttere**

Közismert, hogy az asztma nem egységes betegség. Létezik tartós kortikoszteroid kezelésre sem reagáló nagyon súlyos formája is. Típusos esetben a Th2-es sejtek által termelt citokinek (IL-4, IL-5, IL-13) felelősek az asztma tüneteier. Az IL-4 és IL-13 az IgE termelést szabályozza, míg az IL-5 az eosinophil sejtes gyulladást irányítja.

A nem eosinophiliás asztmásokra az jellemző, hogy a betegségük súlyos, kortikoszteroid kezelésre általában nem reagál és a hörgőmosó folyadékjukban elsősorban nem eosinophil, hanem neutrophil leukocyták vannak. A neutrophil leukocyták kortikoszteroid kezelésre rezisztensek.

Ehhez tudni kell, hogy az emberi szervezetben a kortikoszteroid receptoroknak két formája, a GR-alfa és a GR-béta fordul elő. A neutrophil leukocytákban a GR-béta forma van jelen nagyobb koncentrációban. Ez a béta forma meg tudja kötni a kortikoszteroidokat, de nem tudja „bekapcsolni” a kortikoszteroid szenzitív géneket, és így a kortikoszteroid hatás gátlója lehet<sup>24</sup>.

### Neutrophil leukocyták és Th17-es lymphocyták súlyos asztmában

Súlyos asztmások hörgőmosó folyadékában és hörgőbiopsziás mintájában jóval több neutrophil leukocytá van, mint a mérsékelten súlyos asztmásokéban. Ebből nyilvánvalóan következik, ahogy az asztmás gyulladás létrejöttében nemcsak az eosinophil sejteknek van szerepük. Egyre több bizonyíték van arra, hogy az asztma tüneteit nem mindig lehet levezetni a Th2-sejtek és az allergia közvetítésével.

Súlyos asztmában szenvedő gyermekek hörgőmosó folyadékában Th1-es (IFN-gamma) és Th2-es lymphocytákból (IL-13) származó anyagokat egyaránt ki lehetett mutatni<sup>25</sup>.

Az *Allergy* című folyóiratban 2011-ben megjelent összefoglaló közlemény azt a megállapítást erősítette meg<sup>26</sup>, hogy a súlyos asztmában nem elsősorban az eosinophil sejtek, hanem a neutrophil leukocyták a főszereplők és ezek „összegyűjtését” és aktiválását a Th17-es lymphocyták irányítják.

2009-ben a *Journal of Allergy and Clinical Immunology* című folyóiratban jelent meg Al-Ramli és munkatársai levele, melyben a világon elsőként számoltak be arról, hogy az asztmások mintegy 10%-át kitevő súlyos asztmások tüdejében túlnyomórészt nem Th1 és Th2-es sejtekből származó cytokinek vannak jelen, hanem Th17-es sejtekből származók.

Korábban ők írták le, hogy asztma és orrpolipózis esetén fokozott mennyiségű IL-17 mutatható ki, és orrpolipban ennek termelését nem csökkentette a helyileg adott szteroid. Hasonló szteroid-rezisztencia fordul elő súlyos asztmában is. A Th17-es sejtek TNF-alfát is termelnek, amiről viszont tudott, hogy számos proinflammatorikus cytokin termelését képes kiváltani és súlyos asztmában fontos mediátor.

A Th17-es sejtek létrejöttéhez IL-6-ra és TGF-bétára is szükség van, és ezeket a cytokineket is

megtalálták már súlyos asztmásokban. A Th17-ből származó cytokinek fontosak a neutrophil leukocyták aktivációjában, és részt vesznek a strukturális sejtek proinflammatorikus mediátor termelésének beindításában is, aminek során a légúti epitheliális sejtek IL-6-ot és IL-8-at termelnek.

A kanadai szerzők a Th17-es sejtek szerepének tisztázása céljából bronchoscopiával szövetmintát vettek 10 enyhe, 10 közepesen súlyos és 10 súlyos asztmás betegről és 10 egyéb betegségben szenvedő, nem asztmástól. Immuncitokémiai szövettani módszerrel vizsgálták a sejtek IL-17A és IL-17F termelését. Immunoreaktív sejteket találtak az epitheliumban és a simaizomsejtek között is. Az IL-17A+ és az IL-17F+ sejtek száma a súlyos asztmás csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint az összes többi csoportban. IL-17F mind az epitheliális sejteken, mind a gyulladásos infiltrátumban kimutatható volt. Az IL-17F+ sejtek viszont csak a súlyos asztmások subepitheliumában voltak jelen emelkedett számban. A biopsziás anyagból PCR technikával mind IL-17A, mind IL-17F mRNA emelkedést igazolni tudtak. A súlyos asztmásokban a TGF-béta, TNF-alfa és az IL-6 expresszió is fokozott volt. Vizsgálataikból arra következtetnek, hogy a Th17-es sejteknek feltétlenül szerepük van a súlyos asztmában észlelhető gyulladásos folyamatban. A súlyos asztmában észlelhető neutrophil sejtek megjelenésében szintén a Th17 sejteknek lehet döntő szerepük. A súlyos asztmások szteroid-rezisztenciája is a neutrophil infiltrációval lehet kapcsolatos. Ők vetették fel elsőként annak lehetőségét, hogy a Th17-sejtek nem csak proinflammatorikus sejtek, hanem szerepük lehet a szteroid-rezisztencia létrejöttében is<sup>27</sup>.

Aujla és Alcorn úgy vélik<sup>9</sup>, hogy az asztma – és főként annak súlyos formája – nem csupán Th2-es sejtek által vezérelt reakció, hanem a Th17 által termelt IL-17 is fontos szerepet játszik benne: ez vezérli a neutrophil gyulladást és az esetenkénti szteroid-rezisztenciát is. Ugyanakkor óvatosságra intenek, hogy ne próbáljuk a Th17-es sejtek vagy az IL-17 blokkolásával gyógyítani a súlyos asztmásokat, mert a Th17-es sejt rendkívül fontos az extracelluláris és intracelluláris kórokozók elleni védelemben is, ezért a Th17-es sejtek vagy az IL-17 blokája várhatóan a fertőzésekkel szembeni fogékonyságot is fokozná.

*Zhao és munkatársai* 2010-ben közölték, hogy az asztmások perifériás vérében sokkal több az IL-17A pozitív sejt, mint a kontrollokéban, és ezeknek a sejteknek a száma a betegség súlyosságával egyenes arányban nő<sup>28</sup>.

*Roussel és munkatársai* azt állapították meg, hogy az asztmások epitheliális és endothel sejtein sokkal több az IL-17RA és IL-17RC receptor, mint a kontrollokén<sup>29</sup>.

Az IL-17F-nek is szerepe lehet az asztmás gyulladás szabályozásában. Erre utal, hogy az IL-17F egyik mutáns formája, a His161Arg típus meg tudja gátolni az asztma kialakulását. In vitro kísérletben bebizonyították, hogy ez a variáns nem tud proinflammatorikus cytokin termelést kiváltani a hörgő epitheliális sejtjeiből<sup>30</sup>.

Angol szerzők 2010-ben megjelent közleményükben igazolni tudták, hogy súlyos asztmások hörgőinek submucosájában jóval több az IL-17F pozitív sejt, mint a kontrollokéban (2,7 vs 0,7 sejt/mm<sup>2</sup>), de még a mérsékelten súlyos asztmásokéban is több van (1,6 sejt/mm<sup>2</sup>). Azt is megállapították, hogy az IL-17F szint korrelált a submucosában található eosinophil sejtek számával, de a neutrophil leukocytákéval nem. Az IL-17 koncentráció a COPD-s betegek köpetében nemcsak a kontrollokénál, de az asztmásokénál is magasabb volt<sup>31</sup>. Asztmás tüdőből származó szövettani mintában több szerzőcsoport is ki tudott mutatni IL17+CD4+ sejteket, és ez a Th17-es sejtek jelenlétére utal.

*Lajole és munkatársai* 2010-ben igazolták, hogy egereken a C5aR blokad által kiváltott hörgő hiperreaktivitást IL-17A blokáddal teljes mértékben meg lehetett szüntetni<sup>32</sup>.

Svájci szerzők 2009-ben – egereken végzett kísérleteik eredményei mellett – a Th17-es sejteknek a tüdőgyulladásos és immunológiai folyamataiban betöltött szerepéről addig megszerzett ismereteket foglalták össze. Megfigyelték, hogy az IL-17RA hiányos egerek fogékonyak a bakteriális fertőzésekre és elpusztulnak, mert nincs neutrophil sejt beáramlás a gyulladás helyére<sup>33</sup>. Egereken végzett kísérletből arra következtettek, hogy az IL-17A és talán az IL-17F is részt vehet az asztma kialakításában már a szenzitizációs fázisban. IL-17A vagy IL-17AR hiányos egereken nem lehetett ovalbuminnal kiváltani allergén-specifikus T-sejtek megjelenését, és csökkent mértékű volt a Th2 által vezérelt légúti allergi-

ás gyulladás. Az egerek epicutan ovalbumin-szenzitizáció után sokkal erősebb Th17-es választ produkáltak, mint intraperitoneális szenzitizáció esetén. Ovalbumin belélegeztetése után neutrophil sejtek áramlottak a tüdőbe és hörgő hiperreaktivitás alakult ki, amit meg lehetett előzni IL-17 blokáddal<sup>33</sup>.

Addigi ismereteiket összefoglalva leírják, hogy nemcsak a Th17-es sejtek, hanem a gamma-delta T-sejtek is termelnek IL-17A-t, így ezeknek is szerepük van a fertőzések elleni védelemben. A Th17-es sejteknek és az IL-17A-nak a gombák (pl. Candida, Aspergillus) elleni védekezésben is szerepe van. A Th17-es sejtek az asztma, a COPD és a cystas fibrosis gyulladásos jelenségeiben is részt vesznek, ilyen esetekben is a neutrophil sejtek beáramlását fokozzák. A gyulladt légutakban különböző cytokinek (IL-6, IL-1béta, TNF-alfa) fokozott kiválasztása elősegíti, hogy a CD4+ T-sejtek Th17-es sejtekké alakuljanak át, ezáltal elősegítve a neutrophil leukocyták beáramlását. Asztma esetén pozitív korreláció van a nem-specifikus hörgő hiperreaktivitás és a légutakban található neutrophil sejtek száma között. Az IL-17 a hörgő simaizom sejtjeit eotaxin kiválasztására serkenti, és az ennek hatására beáramló eosinophil sejtekből mind az IL-17, mind az IL-17F gyulladásos mediátorok felszabadulását váltja ki<sup>33</sup>.

2008-ban amerikai (Ann Arbor-i) kutatók írtak összefoglalót a Th17-es sejtek emberi betegségeken játszott lehetséges szerepéről. Elsősorban az autoimmun betegségeket – a rheumatoid arthritist, a psoriasist, az SLE-t, a sclerosis multiplexet, az autoimmun myocarditist, – tárgyalták, de megemlítették a Vogt-Koyanagi-Harada betegséget és érintőlegesen az autoimmun endokrin betegségeket is. Részletesen írtak a gyulladásos bélbetegségekről, a gingivitisről és természetesen az asztmát sem hagyhatták figyelmen kívül. Foglalkoztak a Th17-es sejtek különböző fertőzésekkel (baktérium, vírus, Mycobacterium, parazita) szembeni védekező szerepével, de megemlítették a Th17-es sejtek szerepét a rákban és a transzplantációban is. Természetesen ők is elsősorban a neutrophil leukocyták és a súlyos asztma kapcsolatát vizsgálták, de érdekes kísérletet ismertettek arról is, hogy a Th-17 sejteknek az allergiás asztmában is szerepük lehet<sup>34</sup>.

A Kawasaki-betegség főként az 5 évesnél fiatalabb gyermekeket érintő vasculitis. Taiwani



szerzők 186 ilyen betegségben szenvedő gyermeket vizsgáltak. A betegek vérében jóval magasabb volt a Th17-es sejtekből származó citokinek mennyisége, mint az egyéb lázas betegségben szenvedő gyermekek vérében. Az intravénás immunglobulin kezelés már három nap után csökkentette ezek szintjét. Mivel azoknak a citokineknek volt magas a szintje, amelyek az autoimmun betegségekben is magasak szoktak lenni, arra következtetnek, hogy a Kawasaki-betegség egy autoimmun betegség-szerű állapot<sup>35</sup>.

### Egereken végzett kísérletek

Japán szerzők 2008-ban, szenzitizált egereken végzett kísérlettel megállapították, hogy a Th17-es sejtek nemcsak a neutrophil sejtek beáramlásával járó légúti gyulladásokban játszanak szerepet, hanem az IL-23 révén az eosinophil sejtes gyulladást is fokozzák<sup>36</sup>.

Kínai szerzők egereken végzett kísérleteik alapján arra következtettek, hogy az asztmás gyulladásban kimutatható IL-17 elsősorban nem a Th17-es lymphocytákból, hanem az alveoláris macrophagokból származik. Vizsgálatai eredményeiket asztmás betegekből származó sejtekkel is igazolni tudták. Sokkal több IL-17+ alveoláris macrophagot találtak az allergiás asztmások szövettani mintáiban, mint a kontrollokéban. Ugyanígy a hörgőmosó-folyadékban is sokkal több volt az IL-17, mint a kontrollokéban. A humán alveoláris macrophagok szövettenyésztéséhez IL-10-et adva csökkent a macrophagok IL-17 termelése. Ebből arra következtettek, hogy az IL-10 csökkenti a humán alveoláris macrophagok IL-17 expresszióját<sup>37</sup>.

Francia és brazil szerzők 2010-ben leírták<sup>38</sup>, hogy a Th-17-es sejtekből származó IL-22-nek nem csupán serkentő szerepe van (a veleszületett immunitás részeként fokozza az akut fázis proteinek és az antimikrobás peptidek termelését), hanem ovalbuminnal szenzitizált egereken a dendritikus sejtek működésének gátlása révén gátolja az allergiás választ.

### Összefüggés az orrnyálkahártya és a hörgők IL-17F koncentrációja között

2015-ben az *Allergy* című folyóirat közölte Sorbello és munkatársai azon megfigyelését, miszerint súlyos asztmásoknál nemcsak a hörgőbiopsziás mintákban magas a lamina propriában az IL-17F

és IL-17A expresszió, hanem az orrnyálkahártyában is, és ez a jelenség összefügg a neutrophil sejtek beáramlásával. Arra következtetnek, hogy az orrnyálkahártyában kimutatott IL-17F informatív lehet a hörgőben lévő IL-17F által vezérelt neutrophil gyulladásra vonatkozóan is, így jó információt ad arra, kiből lesz szteroid kezelésre rezisztens súlyos asztmás<sup>39</sup>.

### Összefoglalás

Míg az enyhe és mérsékelten súlyos asztmában főként a Th2-es sejtek és az általuk termelt IL-4, IL-5, IL-13 és az eosinophil sejtek a legfontosabbak, addig a súlyos asztmában ezek mellett a Th17-es sejteknek, az általuk termelt IL-17A-nak, IL-17F-nek, IL-22-nek és a neutrophil leukocytáknak van szerepük<sup>9</sup>. ■

### Irodalom

1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper cell clone. 1. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
2. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, et al. 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.
3. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141
4. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 1995; 3: 811-821.
5. Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; 150: 5445-5456.
6. Qu N, Xu M, Mizoguchi I, Furusawa J, et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23 in inflammatory diseases. *Clin Develop Immunol* 2013; Article ID 968549: 1-13.
7. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nature Rev Immunol* 2008; 8: 523-532.
8. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, et al. Reciprocal development pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
9. Aujla SJ, Alcorn JF. Th17 cells in asthma and inflammation. *Biochem Biophys Acta* 2011; 1810: 1066-1079.
10. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exper Med* 2005; 201: 233-240.

11. Wang JY, Shyur SD, Wang WH, Liou YH, et al. The polymorphisms of interleukin 17A gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population. *Allergy* 2009; 64: 1056-1060.
12. Shagbah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postep Derm Allergol* 2014; 31: 256-261.
13. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes and Infections* 2013; 2:e60.
14. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430-438.
15. Wong CK, Ho CY, Ko WS, Chan CHS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 177-183.
16. Barczyk A, Pierzcha W, Sozanska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003; 97: 726-733.
17. Chen Y, Thai P, Zhao YH, Ho YS, et al. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003; 278: 17036-17043.
18. Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1293-1298.
19. Henness S, Johnson CK, Ge Q, Armour CL, et al. IL-17A augments TNF-alfa-induced IL-6 expression in airway smooth muscle by enhancing mRNA stability. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 958-964.
20. Rahman MS, Yamasaki A, Yang J, Shan L, et al. IL-17A induces eotaxin-1/CC chemokine ligand 11 expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPK (Erk1/2, JNK, and p38) pathways. *J Immunol* 2006; 177: 4064-4071.
21. Dragon S, Rahman MS, Yang J, Unruh H, et al. IL-17 enhances IL-1-beta-mediated CXCL-8 release from human smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: L1023-L1029.
22. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7: 135.
23. Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, Mercier I, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exper Med* 2006, 203:2715-2725.
24. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, Vottero A, et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exper Med* 2001; 193: 585-593.
25. Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown WG, et al. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 851-857.
26. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 2011; 66: 989-998.
27. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, et al. Th17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1185-1187.
28. Zhao Y, Yang J, Gao YD, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 151: 297-307.
29. Roussel I, Houle F, Chan C, Yao Y, et al. IL-17 promotes p38 MAPK-dependent endothelial activation enhancing neutrophil recruitment to sites of inflammation. *J Immunol* 2010; 184: 4531-4537.
30. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, Suzuki S, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 795-801.
31. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, et al. Expression of the Th17-associated cytokines interleukin (IL)-17A and F in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2010; 138: 1140-1147.
32. Lajole S, Lewkowich IP, Sutuki Y, et al. Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma. *Nature Immunology* 2010; 11(10): 928-935.
33. Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 986-994
34. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008; 223: 87-113.
35. Guo MMH, Tseng WN, Ko CH, Pan HM, et al. Th17- and R-reg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy* 2015; 70: 310-3018.
36. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1023-1032
37. Song C, Luo L, Lei Z, Li B, et al. IL-17 producing alveolar macrophages mediate allergic lung inflammation related to asthma. *J Immunol* 2008; 181: 6117-6124.
38. Schnyder B, Lima C, Schnyder-Candrian S. Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. *Cytokine* 2010; 50: 220-227.
39. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia CM, et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy* 2015; 70: 236-240.