

ИМУННИ МЕХАНИЗМИ ПРИ БРОНХИАЛНАТА АСТМА

Цв. Маркова¹, Б. Алексиева², И. Съинова², К. Симеонова¹ и Е. Николова²¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София²Институт по експериментална морфология и антропология с музей, БАН – София

IMMUNE MECHANISMS IN BRONCHIAL ASTHMA

Tz. Markova¹, B. Aleksieva², I. Sainova², K. Simeonova¹ and E. Nikolova²¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University – Sofia²Institute of Experimental Morphology and Anthropology with Museum, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

Резюме:	В обзора се разглеждат имунните механизми, обуславящи възпалителните процеси при бронхиалната астма. Астмата е хронично алергично възпаление на дихателните пътища, в което участват множество възпалителни клетки. Централна роля в процесите на алергичното възпаление при астмата играят Th2-лимфоцитите, чиито ефекторни функции се осъществяват главно чрез секретиранияте от тях интерлевкини. В-лимфоцитите играят важна роля при алергичните заболявания, включително бронхиалната астма, посредством освобождаването на алерген-специфичния IgE. Мастоцитите имат важно участие в алергичното възпаление чрез освобождаването на хистамин, левкотриени (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄) и простагландин D ₂ (PGD ₂). При пациенти, страдащи от бронхиална астма, е доказан повишен брой на макрофаги в белия дроб, както и повишена секреция на факторите, стимулиращи миграцията на еозинофилите (CC-хемокини). Функционалната роля на еозинофилите все още не е напълно изяснена.
Ключови думи:	бронхиална астма, имунология, Т-лимфоцити, В-лимфоцити, мастоцити, макрофаги, еозинофили
Адрес за кореспонденция:	Д-р Цветанка Маркова, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет, ул. „Здраве“ № 2, 1431 София, e-mail: tzvetamarkova@yahoo.com
Summary:	This review focuses on some immune mechanisms, leading to inflammatory reactions in bronchial asthma. Asthma is characterised with chronic inflammation of the respiratory tract, in which many inflammatory cells are involved. Th ₂ -lymphocytes and secreted interleukins play a central role in the processes of allergic inflammation. B-lymphocytes also play an important role in allergy diseases, including bronchial asthma, through the release of allergen-specific IgE. Mast cells play a key role in allergic inflammation through the release of histamine, leukotrienes (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄) and prostaglandin D ₂ (PGD ₂). The number of macrophages, as well as the secretion of chemotactic factors, stimulating the migration of eosinophils (CC-chemokines), has been shown to be increased in the lungs of patients with asthma. The functional role of eosinophils in asthma is not clear yet.
Key words:	bronchial asthma, immunology, T-lymphocytes, B-lymphocytes, mast cells, macrophages, eosinophils
Address for correspondence:	Tzvetanka Markova, M. D., Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University, 2, Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: tzvetamarkova@yahoo.com

Бронхиалната астма е хронично алергично възпаление на дихателните пътища, в което участват множество възпалителни клетки (лимфоцити, еозинофили, мастоцити, макрофаги,

гранулоцити), което се манифестира с хиперреактивност към различни стимули и обратима обструкция на въздушния поток. Установяването, че бронхиалната астма е възпалително за-

боляване, фокусира вниманието върху механизмите на това възпаление и възможностите за неговото повлияване.

Централна роля в процесите на алергичното възпаление при астмата играят тимус-зависимите лимфоцити (Т-лимфоцити). В зависимост от вида на повърхностно експресираните маркери зрелите Т-лимфоцити се подразделят на два фенотипа – $CD4^+$ и $CD8^+$. Това разделение е свързано с фундаментални разлики между двата фенотипа. $CD4^+$ Т-клетките се активират от алергени, намиращи се на повърхността на антиген-представящите клетки. $CD8^+$ Т-лимфоцитите се активират от вътреклетъчно разположени патогени, каквито са например вирусите и имат цитотоксични функции. Ефекторните цитотоксични Т-лимфоцити директно убиват клетките, инфектирани с вирус или други вътреклетъчни патогени. Хелперните Т-лимфоцити подпомагат отговорите на други клетки, главно В-лимфоцити, макрофаги и цитотоксични Т-лимфоцити. През 1986 г. Mosmann и съавт. откриват, че при контакт с антигенен стимул $CD4^+$ Т-хелперните лимфоцити се диференцират в два фенотипа, всеки с уникален цитокинен профил. Тези фенотипи (Th_1 и Th_2) са отговорни съответно за клетъчно медирания имунитет и хуморалния отговор [12].

Ефекторните си функции тези клетки осъществяват главно чрез секретирането на разтворими протеини, наречени цитокини. Th_1 -клетките секретират интерлевкин-2 (IL-2), интерферон-гама (IFN- γ) и туморен некротичен фактор- α (TNF- α). Със способността си да активират фагоцитозата и да улесняват продукцията на антитела от В-лимфоцитите, Th_1 лимфоцитите участват в протекцията срещу вътреклетъчни инфекции. Th_2 лимфоцитите продуцират IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13. Чрез тях Th_2 клетките индуцират диференциация и активация на еозинофилите (посредством IL-5), улесняват продукцията на антитела от В-лимфоцитите, включително IgE (с участието на IL-4 или IL-13), както и растежа на мастоцити и базофили (чрез IL-4, IL-9 и IL-10). Клетките и с двата фенотипа продуцират IL-3 и гранулоцитно-макрофаген колонии-стимулиращ фактор (GM-CSF).

Активираните Т-клетки, чрез изработваните от тях проинфламаторни цитокини, организират възпалителния отговор на бронхиалната лигавица [14]. Ролята на Т-лимфоцитите в патогенезата на бронхиалната астма е описана от Anderson и Coyle, 1994 г. [1]; Durham и съавт., 2000 г. [3]; Larshе и съавт., 2003 г. [8]; O'Byrne и съавт., 2004 г. [13]. Основни функции на Т-лимфоцитите при формирането на възпалителните огнища в бронхиалната лигавица са:

- **Антигенно разпознаване.** Посредством Т-клетъчния си рецептор, Т-хелперните и Т-супресорните лимфоцити разпознават антигена, който е експресиран върху антиген-представящите клетки (АПК).

- **Индукция на антительо-зависимия имуен отговор.** В този процес участват Т-хелперните и Т-супресорните лимфоцити, като подпомагат продукцията на антитела от В-лимфоцитите.

- **Т-зависима цитотоксичност.** Т-лимфоцитите участват в клетъчно медираните алергични реакции от IV тип при бронхиалната астма.

През последните няколко години се проведоха интензивни проучвания на факторите, отговорни за диференцирането на Т-хелперните лимфоцити. Съществуват доказателства, посочващи че Th_1 и Th_2 лимфоцитите се развиват от Т-хелперен прекурсор под действие както на генетични фактори, така и в зависимост от дозата на антигена, пътя на проникването му и др. Генетичните механизми, контролиращи диференцирането на Т-хелперните клетки, все още са в процес на проучване.

IL-12 е най-мощният Th_1 индуциращ фактор и се синтезира основно от дендритните клетки [6, 17]. Контактът с антигена стимулира Т-клетките да произвеждат IL-2, който активира тяхната пролиферация и диференциация до зрели Т-лимфоцити, способни да секретират всички протеини, необходими за техните специализирани функции като хелперни или цитотоксични Т-клетки. При първоначалното си активиране Т-хелперните клетки са способни да произведат известни количества IL-4, които нарастват с повишаването на лимфоцитната активация. IL-4 е свързан с диференцирането на незрелите Т-клетки в посока на Th_2 фенотип и с продукцията на IgE от В-лимфоцити, поради което се счита за ключов фактор в патогенезата на алергичните заболявания [11, 20]. Главен източник на IL-4, необходим за продукцията на IgE от В-лимфоцитите, са $CD4^+$ Т-клетки. Т-лимфоцитите имат централна роля и в развитието на хроничното възпаление, характерно за бронхиалната астма, което също се свързва със секретираните от тях цитокини, особено IL-4 и IL-5.

IL-4 е имунорегулиращ цитокин, секретиран от Th_2 лимфоцитите, който участва в алергичния отговор на поне две нива: 1) като регулира диференцирането на Т-клетките в Th_2 фенотип и, 2) като стимулира растежа на В-лимфоцитите и продукцията на IgE. Следователно IL-4 се явява главен кандидат за 1-ви сигнал за алергичния IgE отговор. Този цитокин е от най-голямо значение за развитието и функционирането на Th_2 лимфоцитите, като това включва тяхната спо-

собност да експресират IL-5, водещ до еозинофилия [2, 18, 19, 21].

IL-5 се освобождава от Т-лимфоцити, еозинофили и мастоцити, като Т-лимфоцитите са основен източник. Този цитокин първоначално е описан като фактор, стимулиращ крайното диференциране на В-клетките в имуноглобулин-секретиращи клетки. Той участва в активирането и диференцирането на еозинофилите [10, 16]. Повишена генна експресия на IL-5 е демонстрирана при Т-лимфоцити в бронхиален секрет на пациенти с астма [15, 22]. Следователно IL-5 е основен цитокин, участващ в развитието на еозинофилията *in vivo* и ключов фактор в алергичните заболявания, свързани с еозинофилия. Поради това се счита, че потискането на синтеза му би могло да се използва като ефикасен подход за контрол на тези заболявания.

Синтезът на IL-5 от Th₂ клетките се регулира на ниво генна транскрипция. Наличието на уникален транскрипционен механизъм, различен от този, регулиращ IL-2 и IL-4 гените, позволява селективна регулация в транскрипцията на IL-5, което би могло да намери терапевтично приложение в овладяване на възпалителния процес при някои алергични заболявания, каквито са бронхиалната астма и атопичният дерматит.

В-лимфоцитите играят важна роля при алергичните заболявания, включително бронхиалната астма, посредством освобождаването на алерген-специфичния IgE, който се свързва с Fc рецепторите по повърхността на мастоцитите и базофилите [7]. Продукцията на IgE се индуцира от IL-4 и IL-13, които се секретират от Th₂ лимфоцитите. Блокирането на IgE с моноклоналното антитяло Omalizumab редуцира отговора към алергени, възпалението на дихателните пътища и обострянето на астмата, което е индикация, че IgE отключва алергичното възпаление при бронхиалната астма.

Мастоцитите от своя страна играят ключова роля в алергичното възпаление при бронхиалната астма посредством освобождаването на бронхоконстриктори, включително хистамин, левкотриени (LTC₄, LTD₄, LTE₄) и простагландин D₂ (PGD₂). Също така мастоцитите освобождават свързаните с алергичното възпаление цитокини: IL-4, IL-5 и IL-13 [5]. Явно наличието на мастоцити в гладката мускулатура на дихателните пътища е водещо в развитието на тяхната хиперреактивност.

При пациенти, страдащи от бронхиална астма, е доказан повишен брой на макрофаги в белия дроб. Тези макрофаги всъщност представляват мигрирали в белите дробове моноцити в

отговор на хемоатрактанти, каквито са например хемокините CCL2 и CXCL1 [23].

При астма е налице повишена секреция от епителните клетки в дихателните пътища на факторите, стимулиращи миграцията на еозинофилите (СС хемокини). Функционалната роля на еозинофилите все още не е напълно изяснена. Доказателството, свързващо тяхното присъствие с развитието на хиперреактивност на дихателните пътища е оспорвано от факта, че прилагането на специфични IL-5 антитела, които значително намаляват броя на еозинофилите в кръвта, няма за резултат потискане на хиперреактивността и симптомите при пациенти с астма [4, 9].

Библиография

1. Anderson, G. P. et al. J. Coyle. Th₂- and Th₁-like cells in allergy and asthma: pharmacological perspectives. – *TiPS*, **15**, 1994, 324-332.
2. Dong, C. et al. R. A. Flavell. Cell fate decision: T helper 1 and 2 subsets in immune responses. – *Arthritis Res.*, **2**, 2000, 179-188.
3. Durham, S. R., S. J. Till et al. C. J. Corrigan. T lymphocytes in asthma: Bronchial versus peripheral responses. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, **106**, 2000, № 5, 221-226.
4. Flood-Pag, P. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. – *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, **176**, 2007, 1062-1071.
5. Galli, S. J. et al. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. – *Ann. Rev. Immunol.*, **23**, 2005, 749-786.
6. Glimcher, L. H. et al. K. M. Murphy. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. – *J. Exp. Med.*, **14**, 2000, № 14, 1693-1711.
7. Gould, H. J., R. L. Beavil et al. D. Vercelli. IgE isotype determination: epsilon-germline gene transcription, DNA recombination and B-cell differentiation. – *Br. Med. Bull.*, **56**, 2000, 908-924.
8. Larshe, M., D. S. Robinson et al. A. B. Kay. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 2003, No 3, 450-463.
9. Leckie, M. J. et al. Effect of an IL-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. – *Lancet*, **356**, 2000, 2144-2148.
10. Lopez, A. F. et al. Recombinant human IL-5 is a selective activator of human eosinophil function. – *J. Exp. Med.*, **167**, 1988, 219-224.
11. Maggi, E. et al. Reciprocal regulatory effects of IFN- γ and IL-4 on the *in vitro* development of human Th₁- and Th₂-clones. – *J. Immunol.*, **148**, 1992, № 7, 2142-2147.
12. Mosmann, T. R. et al. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. – *J. Immunol.*, **136**, 1986, № 7, 2348-2357.
13. O'Byrne, P. M., M. D. Inman et al. E. Adelroth. Reassessing the Th₂-cytokine basis of asthma. – *Trends Pharmacolog. Sci.*, **25**, 2004, № 5, 244-248.
14. Ray, A. et al. L. Cohn. Th₂-cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. – *J. Clin. Invest.*, **104**, 1999, № 8, 985-993.
15. Robinson, D. et al. Activation of CD4⁺ T cells, increased Th₂-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation

- challenge in patients with atopic asthma. – J. Allergy Clin. Immunol., 92, 1993, № 2, 313-324.
16. S a n d e r s o n , C. J., D. J. Warren et M. Strath. Identification of lymphokine that stimulates eosinophil differentiation in vitro. – J. Exp. Med., 162, 1985, 60-74.
 17. S e d e r , R. A. et W. E. Paul. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. – Ann. Rev. Immunol., 12, 1994, 635-673.
 18. S c h u l z e - K o o p s , H., P. E. Lipsky et L. S. Davis. Human memory T cell differentiation into Th₂-like effector cells is dependent on IL-4 and CD28 stimulation and inhibited by TCR ligation. – Eur. J. Immunol., 28, 1998, 2517-2529.
 19. S n a p p e r , C. M., F. D. Finkelman et W. E. Paul. Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. – J. Exp. Med., 167, 1988, 183-196.
 20. S o r n a s s e m , T. et al. Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naïve human neonatal CD4+ T cells, analyzed at the single-cell level. – J. Exp. Med., 184, 1996, 473-483.
 21. S w a i n , S. L. et al. IL-4 directs the development of Th₂-like helper effectors. – J. Immunol., 145, 1990, № 11, 3796-3806.
 22. T i l l , S. J. et al. Allergen-induced proliferation and interleukin-5 production by bronchoalveolar lavage and blood T cells after segmental allergen challenge. – Am. J. Respir. Crit Care Med., 158, 1998, 404-411.
 23. T r a v e l s , S. L. et al. Specific CSC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role of CXCR2. – J. Leukoc. Biol., 76, 2004, 441-450.

Постъпил за печат на 18 октомври 2012 г.



ФОНДАЦИЯ

НАЦИОНАЛНА АКАДЕМИЧНА
БИБЛИОТЕЧНО-ИНФОРМАЦИОННА
СИСТЕМА

КАК КЪМ ЗНАИТЕЛИ

Своден каталог НАБИС

Сводният каталог НАБИС е националният каталог на академичните библиотеки в България. Той дава възможност на всички потребители с едно търсене да получат достъп до повече от 1 156 738 библиографски записа и дигитални копия от 17 академични библиотеки в България

Достъп: От главната страницата на ЦМБ – МУ София:

http://www.medun.acad.bg/cmb_htm/CML_basis.php?k=-2

И от http://primo3.nalis.bg:1701/primo_library/libweb/action/search.do?mode=Basic&vid=NALIS_VIEW&tab=default_tab&