

Povrchová exprese receptoru
pro IL-4 a CRTH2 u alergických
pacientů

*Lochmanová A., *Bystroň J.*

OKIA ZÚ Ostrava

*Alergologická amb. Havířov

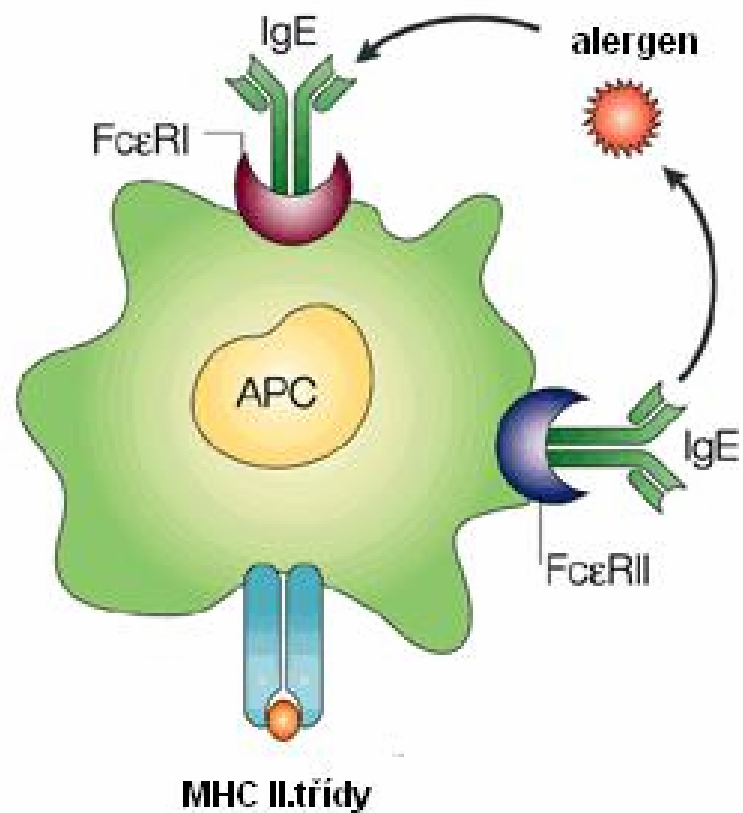
Alergická resp. atopická reakce

- vzniká jako výsledný produkt dvou zdánlivě na sobě nezávislých procesů
- **genetické kontroly**
- **environmentálních vlivů**
- podstatou alergické reakce jsou děje navozené uvolněním určitých zánětlivých mediátorů, ke kterým dochází imunologickou nebo neimunologickou cestou
- **reakce zprostředkovaná protilátkami třídy IgE**
- **aktivace komplementového systému**

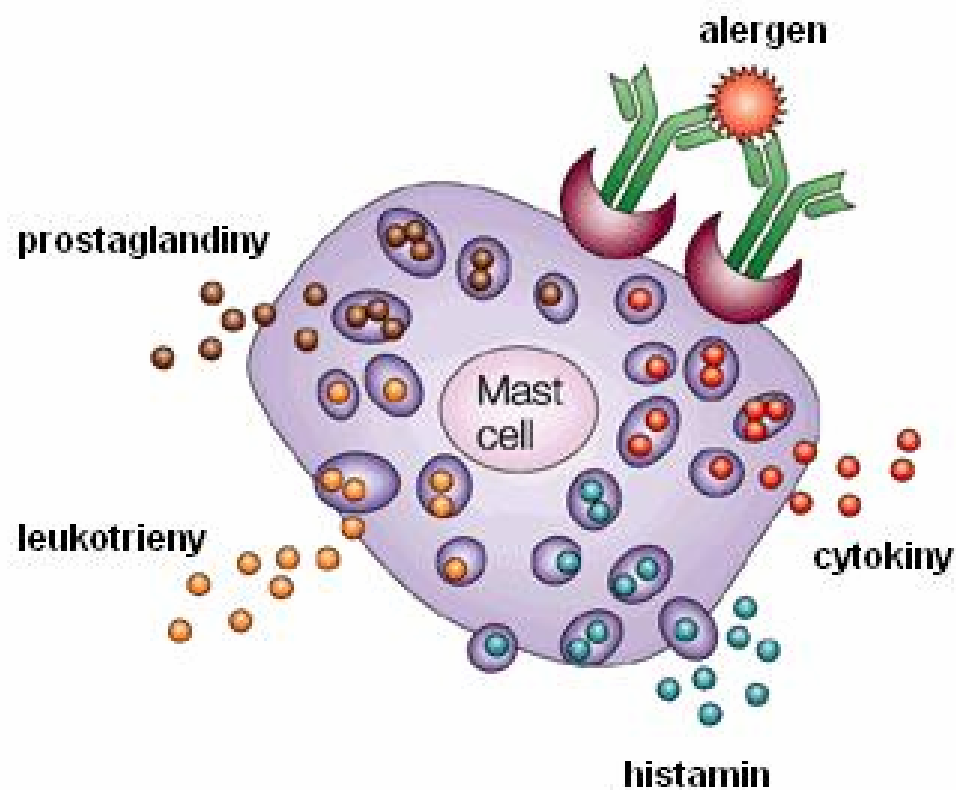
- zvýšené koncentrace sérového IgE nalézány rovněž u pacientů s hyper-IgE syndromem, u pacientů s parazitárními infekcemi, některých imunodeficiencí spojených s T lymfocyty, během akutní rejekční reakce štěpu proti hostiteli (GVH) u pacientů po transplantaci kostní dřeně, u některých autoimunitních onemocnění
- v obecném pojetí alergické reakce zprostředkované IgE je rozdíl mezi atopickou a neatopickou reakcí chápán jako produkce, resp. absence, specifických IgE protilátek

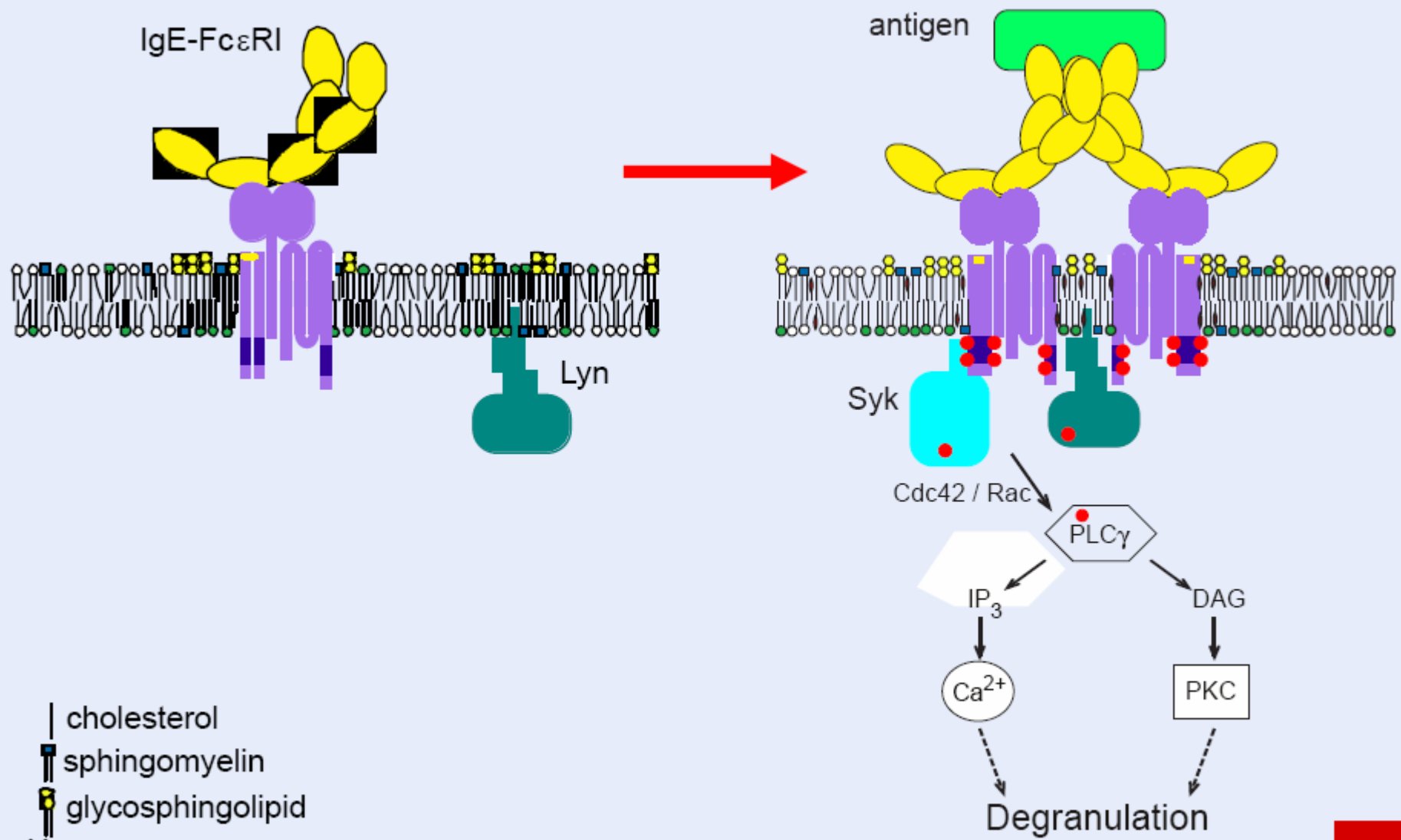
IgE zprostředkovaná aktivace

a senzibilizace



b degranulace a uvolnění zánětlivých mediátorů

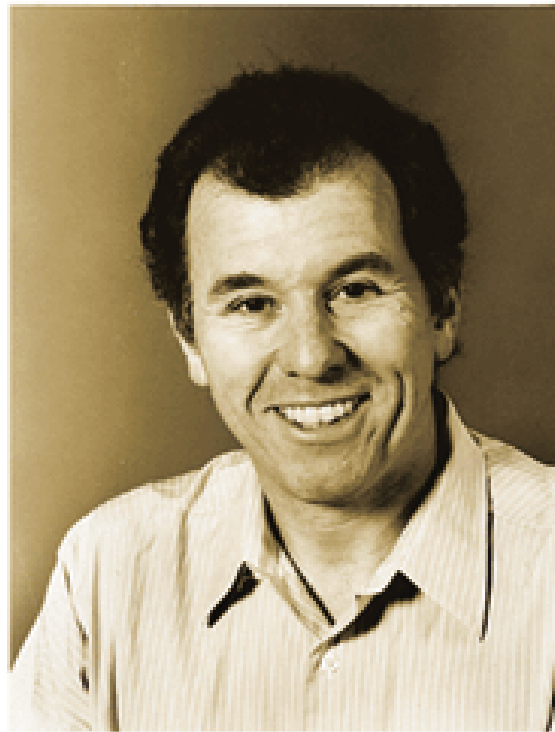




- | cholesterol
- ▮ sphingomyelin
- ▮ glycosphingolipid
- ▮ glycerophospholipid

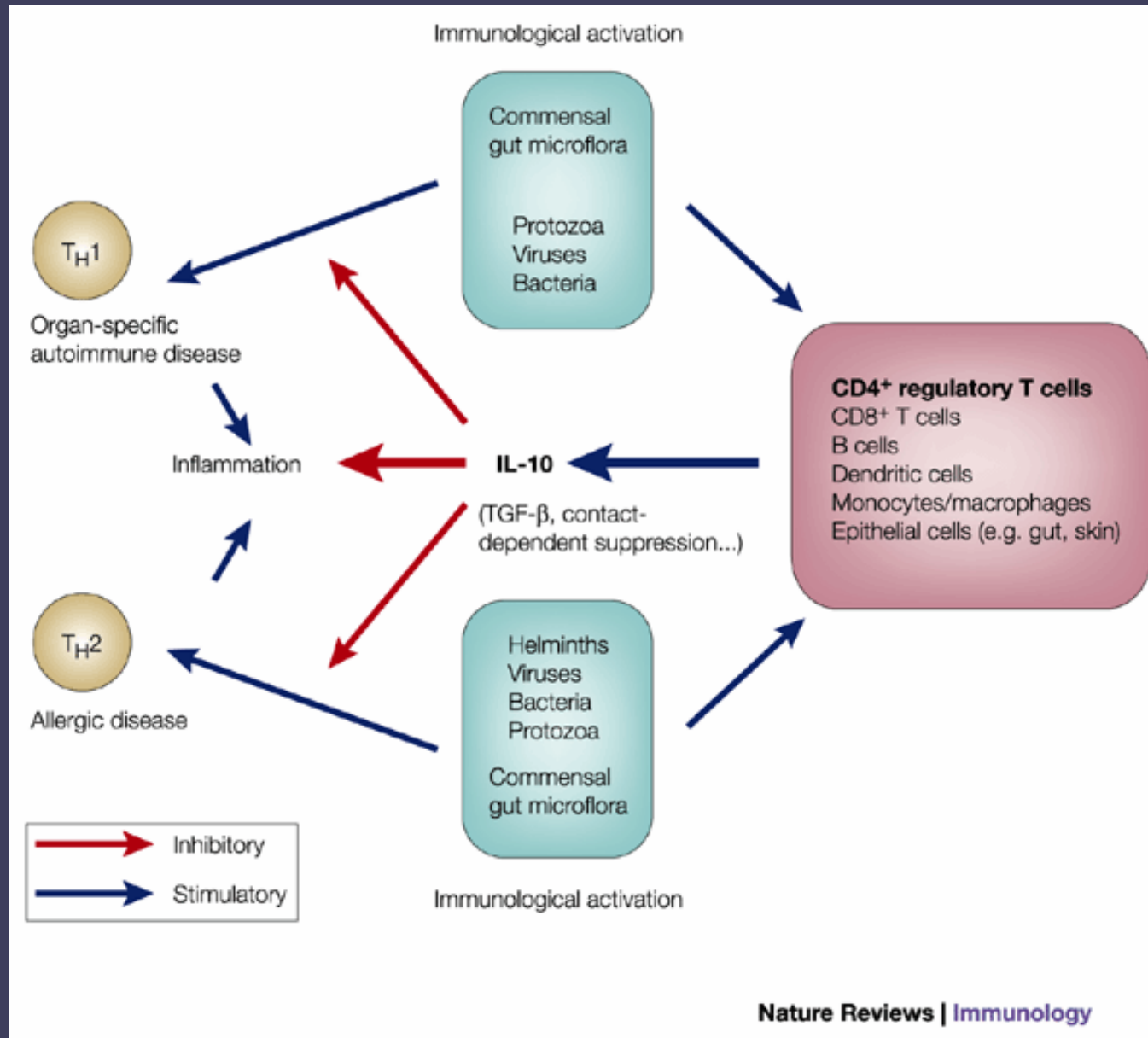
Adam T. Hammond
ath28@cornell.edu





- Mosmann T.R., Coffman R.L.: Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties.
Annu Rev.Immunol. 1989, 7: 145-173

Hygienická hypotéza



Důsledky Th2 odpovědi

- IL-4 :
 - podporuje izotypový přesmyk naivních B lymfocytů k IgE a IgG4
 - hraje klíčovou roli při diferenciaci CD4+ Th prekursorů v buňky Th2 typu
 - inhibuje apoptózu B lymfocytů
 - spolu s mitogeny typu LPS a F(ab')₂ anti-IgG zvyšuje proliferaci B lymfocytů
 - indukuje nízkofitní FcεRII (CD23) na B lymfocytech a monocytech
- IL-5, IL-3 : podporuje růst a diferenciaci eosinofilů a basofilů
- IL-9 : podporuje diferenciaci žírných buněk
- IL-13 : indukuje hyperreaktivitu dýchacích cest

Laboratorní diagnostika

- stanovení celkového, resp. specifického IgE
- funkční *in vitro* testy: uvolňování histaminu, produkce leukotrienů, aktivace bazofilů
- Th1 vs Th2 diferenciaci
 - intracelulární průkaz cytokinů (IL-4, IFN- γ)
 - Th1- ligandy pro P- a E-selektin, IL-12R β 2 podjednotka, Th2 – CD30, CCR3, CCR4, IFN- γ R β -řetězec
 - povrchová exprese CRTH2
 - a membránového receptoru pro IL-4 (CD124)

CRTH2

- Chemoattractant Receptor-homologous molecule 55-70 kDa
- součást transmembránové rodiny zahrnující receptory pro fMLP, C3a, C5a (CD88), CXCR1, IL-8, CXCR4 (CD184)
- exprimován preferenčně na CD4+ Th2
 - také na CD8+ Tc2
 - basofilech
 - eosinofilech

- **CRTH2 = DP2** receptor pro PGD_2 , hlavního metabolitu kys. arachidonové. PGD_2 potencuje zánětlivou reakci interakcí s prostanoidním receptorem D a CRTH2 exprimovaném na Th2 lymfocytech
- PGD_2 za účasti CRTH2 indukuje chemotaxi eosinofilů, basofilů a Th2 buněk do místa zánětu
- exprese CRTH2 zvyšována IL-4, snižována IL-12
- **exprese CRTH2 není nezbytná k produkci cytokinů Th2 typu, hlavní úloha spočívá ve specifické tkáňové migraci**

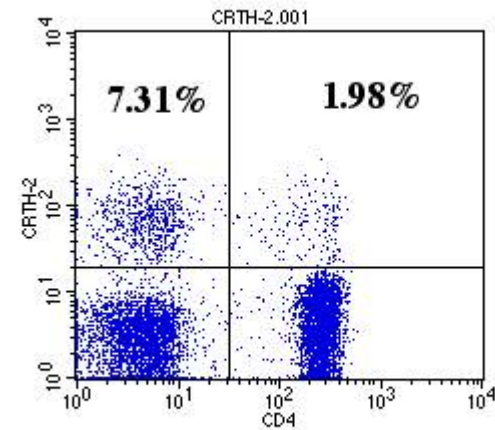
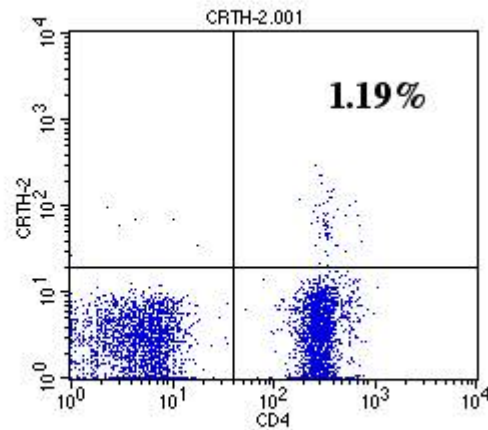
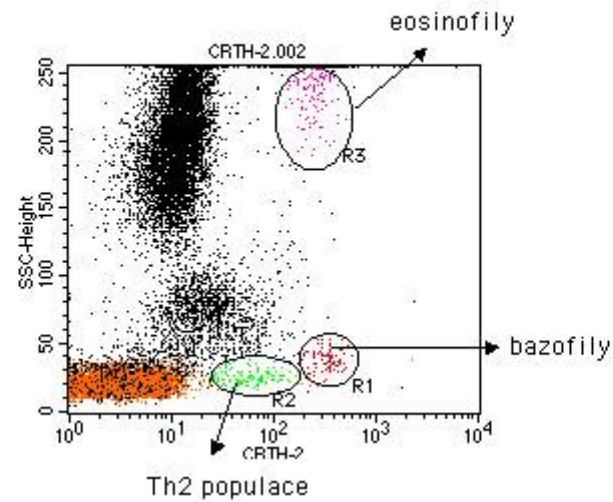
IL-4 receptor

- IL-4 a IL-13 cytokiny odpovědi Th2 typu, hrají hlavní úlohu ve vývoji alergické reakce. Modulují zároveň funkci monocytů a makrofágů.
- IL-12 a IL-18 produkovány aktivovanými makrofágy, indukují tvorbu IFN- γ a Th1 typ buněčné odpovědi. Stimulace mononukleárních fagocytů bakteriálními Ag vedla u alergických pacientů k nižší produkci IL-12 a IL-18
- IL-4R membránový receptor sestává ze specifické α podjednotky (CD124) a obecného řetězce γ (IL-2, IL-7, IL-9, IL-15)
- zvýšená exprese IL-4 α na monocytech periferní krve může být důsledkem zvýšeného působení IL-4 a IL-13 na tyto buňky

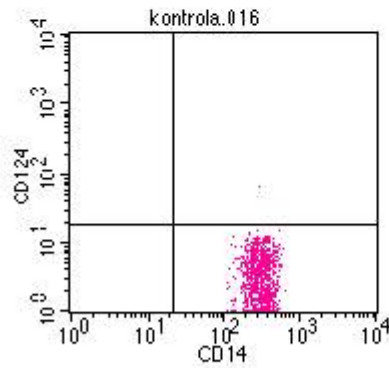
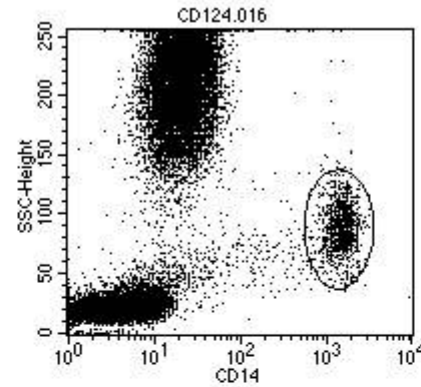
Materiál a metody

- Soubor 35 alergických pacientů (polinotiků) a 10 zdravých kontrol
- Značení krevních buněk pomocí přímé fluorescence s následnou lýzou erytrocytů
- **CRTH2 : CD4 FITC/CRTH2PE/CD3PerCP (BD Bioscience, Beckman Coulter)**
- **IL-4R : CD14FITC/CD124PE (BD Bioscience, Pharmingen)**
- Průtokový cytometr FACSCalibur, CellQUESTPro (BD Bioscience)

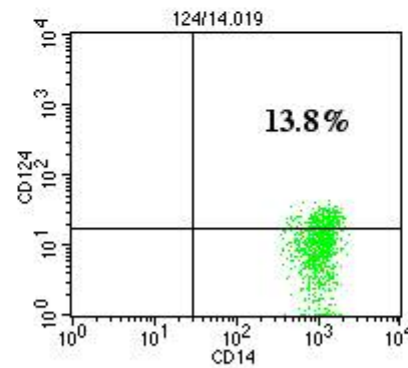
Povrchová exprese CRTH2



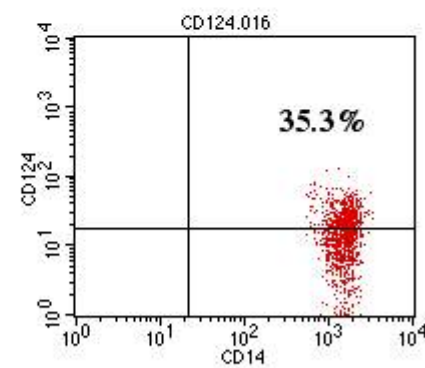
Povrchová exprese CD124/CD14



isotypová kontrola

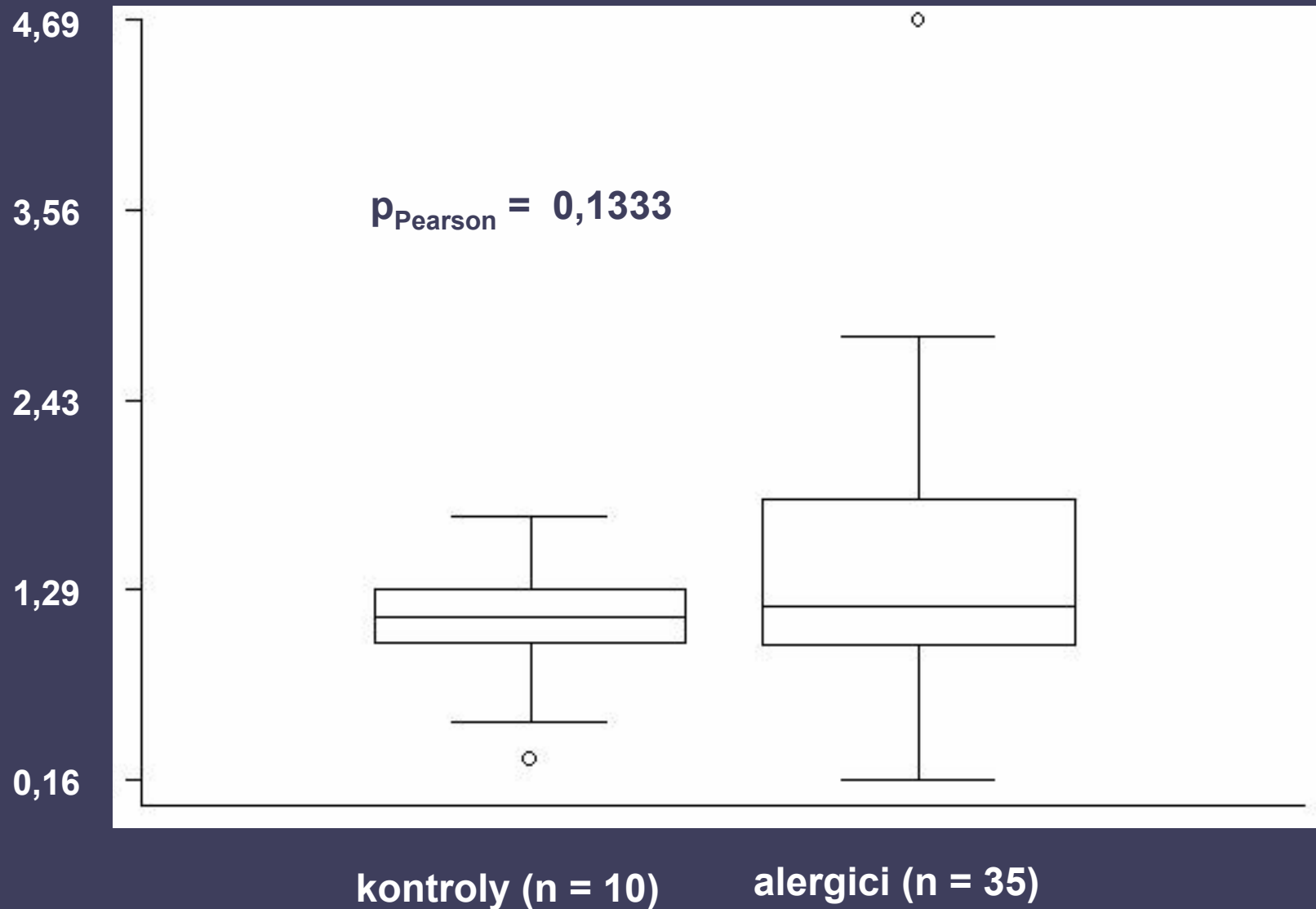


non-alerjik

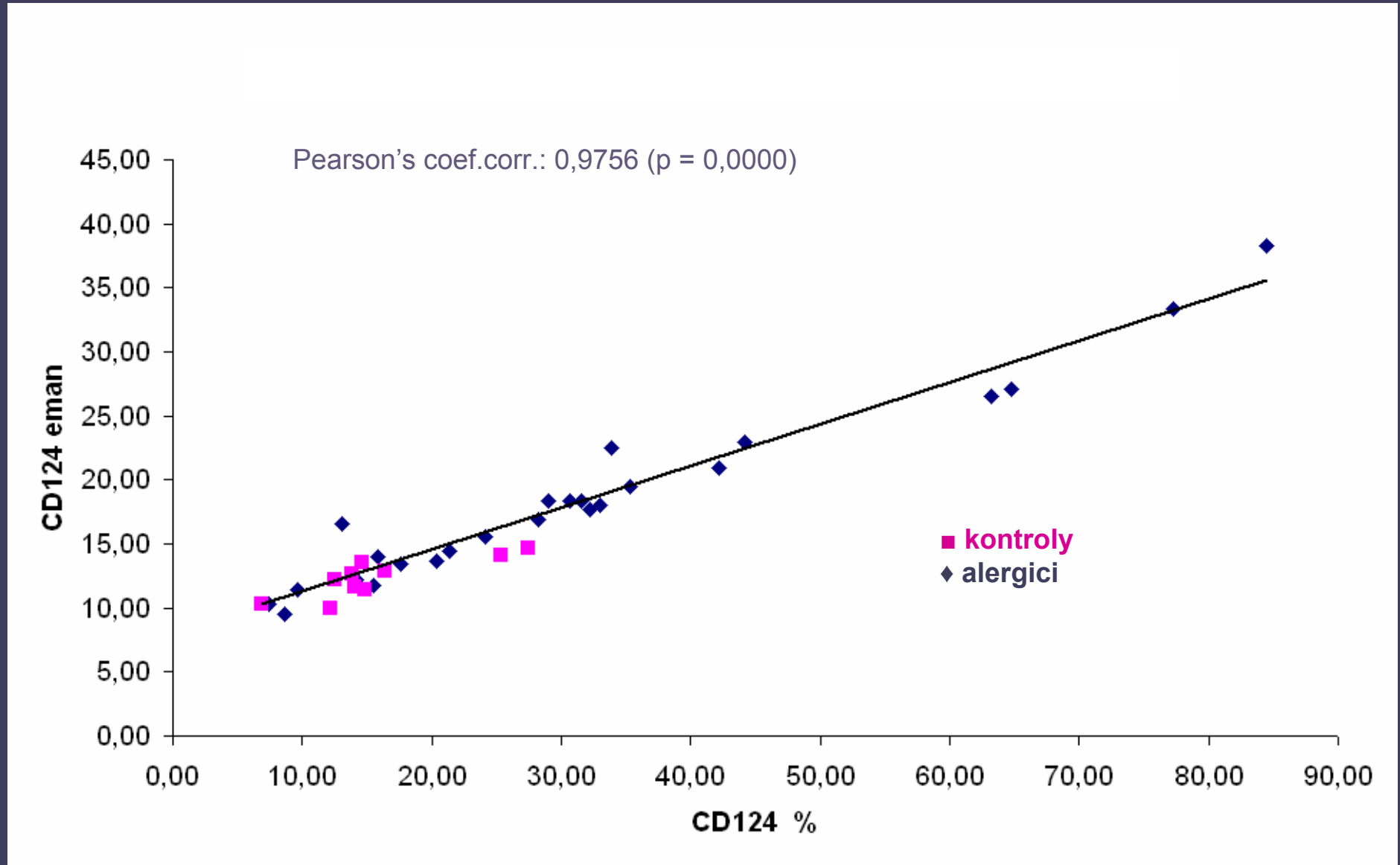


alerjiký pacient

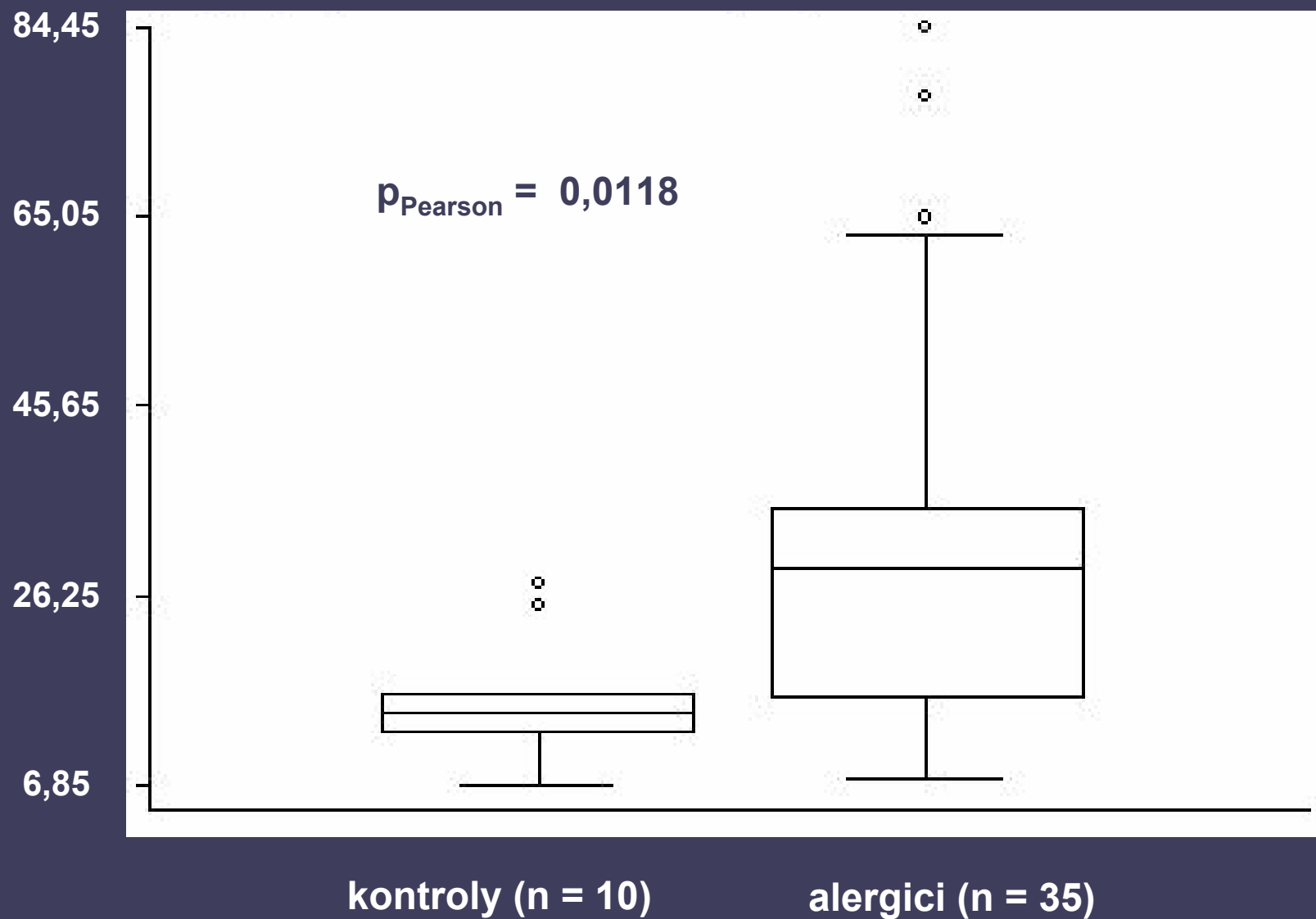
Srovnání exprese CRTH2 (%) na CD4+ T ly u alergických pacientů a kontrol



Korelace exprese CD124 v % a mean fluorescence



Srovnání exprese CD124 (%) na monocytech u alergických pacientů a kontrol



Statistika

	n	mean	t	p		
				diff < 0	diff = 0	diff > 0
CRTH2						
Alergici	35	1,43	1,1302	0,8667	0,2666	0,1333
Kontroly	10	1,08				
CD124%						
Alergici	35	31,91	2,3731	0,9882	0,0236	0,0118
Kontroly	10	15,80				
CD124mean						
Alergici	35	18,46	2,7115	0,9947	0,0106	0,0053
Kontroly	10	12,35				

Závěr

- Nebyl prokázán statistický rozdíl mezi povrchovou expresí CRTH2 u alergických pacientů a kontrol
- **Ve srovnání s kontrolami bylo na monocytech alergických pacientů prokázáno vyšší % i fluorescenční mean IL-4R (CD124), což svědčí pro regulační roli těchto buněk v patogeneze alergických onemocnění prostřednictvím IL-4/IL13 signalizace**
- Vzhledem k tomu, že CD124 je částečně i součástí IL-13R a změny v expresi CD124 bývají provázeny i změnami v charakteristice monocytů (↑SSC, mean CD14,) bude zapotřebí lépe definovat, zda se jedná o jev specifický pro alergická onemocnění nebo se vyskytuje i v patogeneze dalších onemocnění

Děkuji za pozornost