

CD23 och dess påverkan på allergier

Marzieh shirali

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi VT 2011

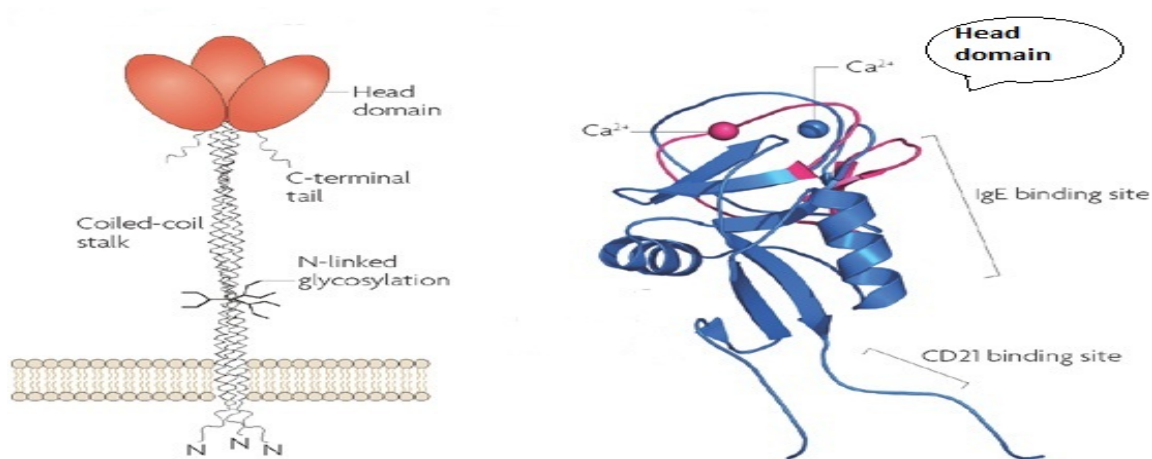
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Bakgrund

Allergi är kroppens respons mot en substans som inte är farlig och de flesta människor kan tåla, t. ex. mat, pollen och lite damm. I icke-allergiska människor kommer inte substanserna att orsaka allergi men i allergiska människor kommer substanserna att identifieras. Substanser identifieras av immunsystemet som ett hot mot kroppen och attackeras. En studie visar att var femte människa i Sverige har någon typ av allergi. En allergisk reaktion kan ha olika symptom som t. ex. rinnande näsa, kliande skinn och kräkningar. IgE (immunoglobulin E) är en viktig molekyl i allergiska sjukdomar. IgE har två receptorer som kallas högaffinitetsreceptor (FcεRI) och lågaffinitetsreceptor (FcεRII). Aktivering av högaffinitetsreceptorn orsakar en kronisk allergi respons och aktivering av lågaffinitetsreceptor (CD23) startar en inflammatorisk reaktion i allergiska sjukdomar. Anknypningen mellan CD23 och allergiska sjukdomar har öppnat nya vägar för behandling av allergi. En genetiskt modifierad mus som hade tillfällig brist på CD23 gen produkt visade mindre mottaglighet för allergiska sjukdomar. Anti-CD23 kan vara en bra behandling mot ökade mängder IgE och eosinofiler. Den kan också minska inflammation i luftleder som orsakas av allergi och normalisera mottaglighet för allergen i luftröret.

CD23

CD23 är en receptor för IgE. CD23 (FcεRII) är en transmembran typ II, Fc (Fragment Crystallizable) receptor, d.v.s. den har en cytoplasmisk N-terminal och en extracellulär C-terminal. CD23 finns på ytan av monocyter, B-celler, follikulära dendritiska celler, langerhansceller, eosinofiler, epitelceller och trombocyter. Det kan vara både membranbundet och fritt. Membranbundet CD23 kontrollerar både ökningen och minskningen av IgE-produktionen med hjälp av B-celler. Det underlättar borttagningen av IgE-immunkomplexet från blodplasma och hjälper till vid transporten av IgE genom tarmarnas epitelceller. Fritt CD23 ökar indirekt IgE-produktionen. De har mindre benägenhet att binda sig till IgE än membranbundet CD23. Molekylvikten av CD23 är 45kDa men efter klyvningen av det membranbundna CD23 minskar molekylvikten av det fria CD23 till 37kDa. CD23 har en rund och lång extracellulär C-terminal som liknar C-type lektin och en stjälk som bär några repeterande leucin zipper. Leucin zipper är viktig för oligomerisation. Stjälken fortsätter med extracellulära sekvenser, en så kallad hydrofobisk membrananslutning och korta intracytoplasmiska N-terminaler. CD23 har en kalciumberoende lektindomän i C-terminalens extracellulära ända. Lektindelen innehåller bindningsplats för IgE (Fig.1).



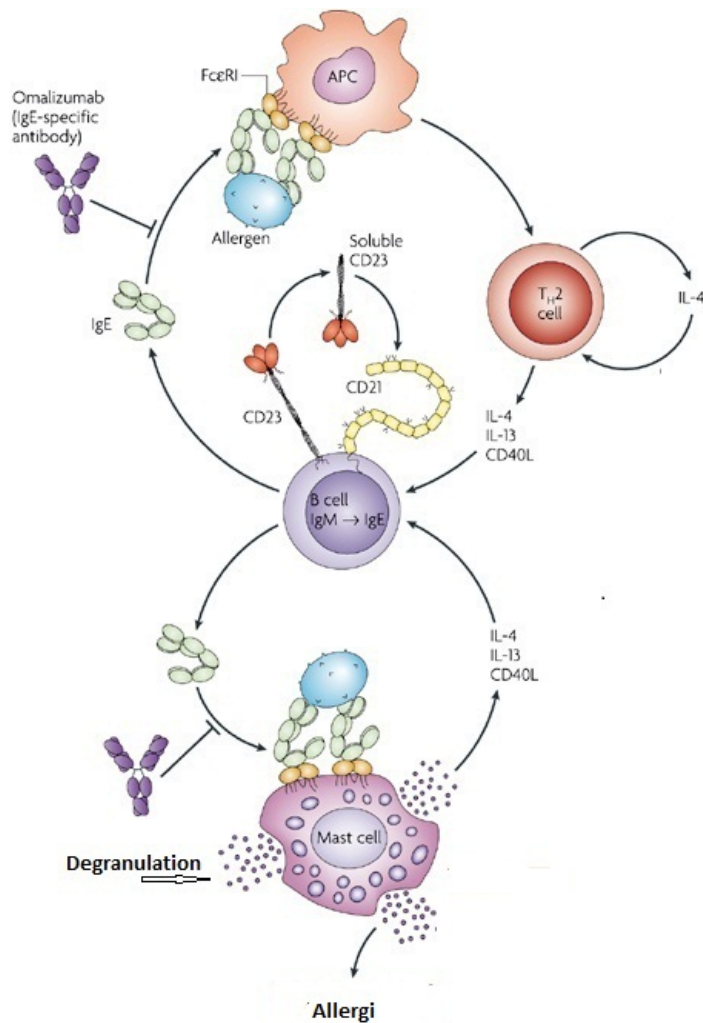
a)

b)

Figur 1 a) Figuren visar CD23 membranbundna struktur b) Figuren visar IgE, CD21 och Ca^{2+} bindnings platser. Figuren är modifierad efter Gould *et al.*(2008).

Hur reglerar CD23 en allergisk reaktion?

Vid en allergisk reaktion måste mastceller bindas till IgE för att bli aktiverade och utsöndra granulinnehållet. Detta orsakar en allergi respons. CD23, som finns på B-celler, kan reglera allergi responsen på olika sätt. CD23 binds till det fria IgE som finns i blodplasman. Då blir antigenerna lätt fångade och utsätts för påverkan av B-celler. I frånvaro av B-celler och blockerande CD23 kommer mängden av IgE att bli ungefär dubbel så stor och responsen (allergiska reaktionen) större. De fria CD23-molekylerna kan också reglera den allergiska reaktionen. När mastceller och Th2 (T-hjälpceller) blir aktiverade producerar de cytokiner som heter IL-4 och IL-13. De uttrycker också CD40 som är en ligand för CD40L. Cytokinerna stimulerar B-celler för att de i sin tur ska ta fram och frigöra CD23. Det fria CD23:t kan nu binda till CD21 och eftersom CD23 inte kan bilda komplex med IgE ökas IgE-koncentrationen i blodplasman. Cytokiner kan också stimulera isotypbyte från IgM till IgE i B-celler. Detta leder till en ökning av IgE blodplasman. Det gör att mera IgE kan bindas till mastceller. Då sker det en allergisk reaktion (Fig.2).



Figur 2. Figuren visar hur produktionen av IL-4, IL13 och CD40L leder till en allergisk reaktion. Figuren är modifierad efter Gould *et al.*(2008).

Sambandet mellan CD23 och olika sjukdomar

Det finns samband mellan CD23 och reumatisk artrit, leukemi och astma. När reumatisk artrit börjar, så ökar också antalet B-celler i lymfkörtlarna. B-celler är bärare av speciella CD23. När CD23 blir aktiverade genom kopplingar producerar de några inflammatoriska cytokiner som heter TNF α , IL-1, IL-6, H₂O₂ och orsakar inflammation.

I astma, rekryterar allergen eosinofiler. CD23 kan exempel öka hastigheten när eosinofilerna rör

sig genom venernas epitelceller och öka mängden av adhesion-molekylern i de vita blodkropparnas funktion-associerade antigen. Rollen av CD23 i leukemi är oklar men användning av CD23 som target har hjälpt läkningen av sjukdomen i minoritet av patienter som bär CD23 på deras celler.

CD23 terapi

Allergen orsakar immunerespons och inflammatoriska reaktioner i allergiska sjukdomar. CD23 hjälper den immunologiska aktivitet genom att visa antigener, aktivera antigen presenterade celler och reglera IgE syntetisering. Anti-CD23 monoklonala antikroppar som blockerar CD23 kan vara en bra behandling mot allergiska sjukdomar.

- Kortikosteroid är en medicin som används mot allergi och inflammation. Det minskar uttrycket av CD23 med IFN- γ i enkärniga celler och nedreglerar IL-4 och STAT6 aktivering i B celler.
- TGF- β kan också nedreglera CD23. Runt 90% av CD23 som fanns på ytan försvinner efter behandling med TGF- β .
- Proteas enzymer är en bra target för kontroll av allergiska sjukdomar. De skär membranbundna CD23 och gör dem fri. A disintegrin and metalloproteinase (ADAM 10) är en proteas med katalytisk aktivitet som används för behandling av astma, allergi och reumatisk artrit.

Mer information

Conrad D, Ford J, Sturgill J, Gibb D. 2007. CD23: an overlooked regulator of allergic disease. *Current Allergy and Asthma Reports* **7**: 331–337.

Gould HJ, Sutton B. 2008. IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews* **8**: 205-217.

Rosenwasser L, Meng J. 2005. Anti-CD23. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* **29**: 61-72