

# Immunologiske mekanismer i de øvre luftveier

## SAMMENDRAG:

Økningen av allergiske luftveissykdommer gjennom de senere tiår skyldes sannsynligvis et komplekst samspill mellom individets genetiske predisposisjon og en betydelig endring i miljøfaktorer som har ført til at luftveienes immunforsvar reagerer med betennelse mot helt ufarlige stoffer, som f.eks. pollen. Intens forskning har vist at aktiverte T-celler er helt sentrale i den allergiske betennelsesprosessen, men vi har ikke full forståelse for hvordan aktiveringen av T-cellene ved allergi reguleres.

Dendritiske celler er immunapparatets vaktposter, hele tiden på leting etter antigener fra det ytre miljøet. Luftveislimhinnens dendritiske celler er en dynamisk cellepopulasjon som hele tiden tar opp antigener på slimhinnens overflate, vandrer til de lokale lymfeknuter, hvor de presenterer antigener for T-cellene.

Ny forskning har vist at de dendritiske cellene ikke bare er viktig for å aktivere immunapparatet, men at deres hovedoppgave under normale forhold, faktisk er å indusere immunologisk toleranse. Hvilke signaler de dendritiske cellene gir T-cellene, er derfor av helt sentral betydning for hvorvidt immunforsvaret aktiveres eller ikke.

De såkalte regulatoriske T-cellene har som hovedfunksjon å hemme aktiverte T-celler. Av betydelig interesse for forståelsen av allergiske plager er nyere studier, som har vist at de regulatoriske T-cellene fungerer dårlig hos allergiske pasienter. Det er derfor knyttet stor forskningsinteresse til både de dendritiske celler og de regulatoriske T-cellers rolle ved allergisk betennelse. Økt forståelse for hvordan disse cellene påvirker allergenspesifikke T-celler, både hos allergikere og ikke-allergikere, vil trolig danne utgangspunkt for nye strategier innen immunmodulerende behandling.

Artikkelen gir en kort fremstilling av immunapparatets oppbygning og funksjon i de øvre luftveier og diskuterer hvordan endringer i immunapparatets funksjon relatert til endrede miljøforhold kan belyse mulige mekanismer bak den økte forekomst av luftveisallergi man ser i dag.

## Frode L. Jahnsen,

MD er lege og forsker ved Avdeling og institutt for patologi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Universitetet i Oslo.

## KONTAKTADRESSE:

Frode Jahnsen MD, Institutt for patologi Rikshospitalet, N-0027 Oslo  
f.l.jahnsen@medisin.uio.no

FRODE L. JAHNSEN, Rikshospitalet, Oslo

**D**e øvre luftveier er kroppens vanligste inngangsport for virus og bakterier, noe som

stiller meget store krav til det lokale immunforsvaret. Ikke bare skal immunforsvaret i de øvre luftveier raskt og effektivt eliminere infeksjøs mikrober som invaderer slimhinnene, men det samme immunapparatet må også kunne skille mellom «farlige» og «ufarlige» antigener. Luftveienes slimhinner kommer hele tiden i kontakt med en rekke ulike ufarlige stoffer som er i luften (pollen, støvpartikler osv), og det er meget viktig at immunforsvaret ikke reagerer mot slike stoffer, men utvikler såkalt immunologisk toleranse. Slimhinnenes immunforsvar har utviklet en rekke mekanismer for å greie denne vanskelige oppgaven, men i de siste tiår har man i økende grad sett at disse mekanismene ikke fungerer tilfredsstillende. Spesielt i den vestlige verden har antallet individer med allergiske luftveissykdommer økt i betydelig grad. Allergiske reaksjoner fra luftveiene skyldes at slimhinnenes immunforsvar reagerer med en betennelsesreaksjon mot ulike allergener; en reaksjon som sett fra kroppens side er uhensiktsmessig og som ofte fører til kronisk sykdom.

## Immunforsvarets oppbygning

Immunapparatets viktigste oppgave er å gjenkjenne og eliminere infeksjøs mikroorganismer, som f.eks. virus og bakterier. Dette forsvarssystemet kan inndeles i to funksjonelle enheter: det naturlige (innate) og det ervervede (adaptive) immunforsvaret, som begge samarbeider om å bekjempe infeksjøs mikrober.

Det naturlige immunforsvaret omfatter løselige faktorer (bl.a. komplementsystemet, cytokiner, interferoner og defensiner) og ulike leukocytter som granulocytter, mastceller monocytt/makrofager, dendritiske celler og naturlige dreperceller. Denne delen av immunforsvaret reagerer raskt på en rekke ulike mikrobielle antigener, uten at det tidligere har vært i kontakt med de antigenet

det reagerer imot (antigen ikke-spesifikk respons).

Det ervervede immunforsvaret er i motsetning antigenspesifikt, og er avhengig av gjenkjenning. Denne delen av immunapparatet består først og fremst av B- og T-lymfocytter som til sammen uttrykker et meget stort repertoar av antigenspesifikke reseptorer på celleoverflaten. Ved første gangs gjenkjenning av sitt spesifikke antigen kan en naiv B-celle aktiveres – noe som fører til at B-cellene prolifererer og differensierer til plasmaceller som produserer og frigjør store mengder immunoglobuliner (antistoffer) rettet mot sitt spesifikke antigen («humoral immunrespons»). Noen av de aktiverte B-cellene vil også differensiere til hukommelses-B-celler som ved senere gjenkjenning av det samme antigenet meget raskt kan differensiere til antistoffproduserende plasmaceller. På samme måte som B-cellene har T-lymfocytene også antigenspesifikke reseptorer på sin celleoverflate (T-cellerreseptorer). Når naive T-celler gjenkjenner sitt antigen for første gang, kan de som B-cellene aktiveres; noe som fører til at de prolifererer og differensierer til både effektorceller og hukommesceller.

T-cellene kan deles i to hovedgrupper: CD4+ og CD8+ T-celler. CD4+ T-celler kalles ofte hjelperceller (Th-celler), og ved aktivering frigjør disse cellene cytokiner (små signalmolekyler) som påvirker en rekke celletyper innenfor immunsystemet (f.eks. hjelp til B-celle-differensiering) og andre stromale celler (epitelceller, fibroblaster og endotelceller). CD8+ T-celler på den annen side har en cytotoxic funksjon og kan etter aktivering gjenkjenne celler som er infisert med virus eller andre intracellulære patogener og drepe de infiserte cellene. I tillegg vil aktivering av T-celler også føre til at det dannes en «pool» av hukommelses-T-celler som ved restimulering med samme antigen raskt kan proliferere og danne nye effektorceller.

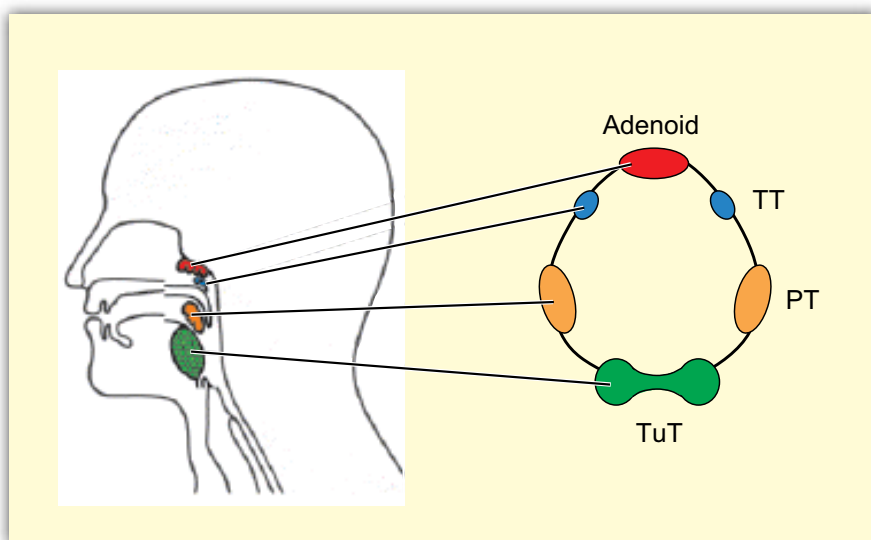
T-cellene gjenkjenner ikke sitt antigen i nativ tilstand (f.eks. intakt virus), men

må få antigenet presentert av såkalte antigenpresenterende celler. Dette skjer ved at de antigenpresenterende cellene fanger opp antigenmateriale (både partikulære antigener som bakterier og virus og løselige stoffer som proteiner), fordøyer det og presenterer korte peptider av antigenet i gropen på et HLA-molekyl (såkalte vevsforlikelighetsantigener). T-cellereseptoren vil gjenkjenne unike kombinasjoner av peptid og HLA. Det er to klasser HLA-molekyler: klasse I og II. HLA klasse I-molekylene presenterer antigener for CD8+ T-celler, mens klasse II-molekylene presenterer antigener til CD4+ T-celler. Mange celler uttrykker HLA klasse I og II på sin celleoverflate, men det varierer i hvilken grad de har evne til å aktivere T-cellene. De såkalte profesjonelle antigenpresenterende cellene omfattes av B-celler, makrofager og dendritiske celler, men bare de dendritiske cellene har evnen til å aktivere en naiv T-celle. Når kroppen derfor møter en infeksøs mikrobe for første gang, er T-celleresponsen helt avhengig av at dendritiske celler først fanger mikroben, prosesserer den og presenterer mikrobielle antigener sammen med HLA for de antigenspesifikke T-cellene.

### Immunapparatets anatomi i de øvre luftveier

Immunapparatet i de øvre luftveier er organisert innenfor ulike anatomiske

FIGUR 2. Mikroskopisk bilde av snitt fra en ganetonsille. Overflaten er kledd av et plateepitel, men i krypten sees deler av epitelet utfyllt av lymfoide celler (lymfoepitel). Rett under kryptepitelet består tonsillevevet av B-cellefollikler (B) avbrutt av parakortikale områder med mange T-celler (T).



FIGUR 1. Den Waldeyerske ring i farynks omfatter den nasofaryngeale tonsillen eller adenoidene, de tubare tonsillene (TT), ganetonsillene (PT) og tungetonsillen (TuT).

strukturer. Neseslimhinnen er kledd av et pseudolagdelte sylindrisk flimmerepitel (respiratorisk epitel) som er dekket av et tynt slimlag inneholdende beskyttende antistoffer og andre beskyttende proteiner. I og under epitelet er det et tett nettverk med makrofager, dendritiske celler, hukommelses-T-celler, mastceller og andre celler tilhørende immunapparatet (1, 2).

I de dypere deler av slimhinnen finner man kjertelstrukturer omgitt av plasmaceller. I tillegg til den respiratoriske slimhinnen finner man i farynks organiserte lymfoide strukturer i kontakt med slimhinneoverflaten som er arrangert i en ringstruktur – den Waldeyerske ring (fig 1) (3). Denne immunologiske ringen består av de nasofaryngeale tonsillene (adenoidene), de tubare tonsillene, ganetonsillene og tungetonsillen. Disse tonsillære strukturer har trange krypter som strekker seg fra overflaten ned i det underliggende lymfoide vevet (fig 2).

Kryptene er delvis kledd av et såkalt lymfoepitel som er spesialisert for å fange opp partikulære antigener (f.eks. bakterier og virus) fra slimhinnens overflate. Under dette epitelet er vevet organisert i lymfoide follikler (B-celleområder) omgitt av interfollikulære områder (T-celleområder). Disse strukturer kan via sitt spesialiserte lymfoepitel ta opp antigener fra luftveiene, som deretter presenteres av antigenpresenterende celler for antigenspesifikke T- og B-celler. De tonsillære strukturer er derfor spesialisert for å utdanne B- og T-celler som kan differensiere til effektor- og hukommelsesceller.

De lymfoide strukturer i den Waldeyerske ring har kun efferente lymfekar. B- og T-celler, som utdannes her, instrueres av det lokale immunologiske miljø (inklusive de lokale antigenpresenterende cellene) til å uttrykke et spesielt sett med adhesjonsmolekyler og kjemokininreseptorer på sin celleoverflate. Lymfocytter som differensierer i tonsillevevet vandrer deretter via lymfedrenasjen ut i blodbanen og finner veien til ulike perifere vev, først og fremst slimhinnen i de øvre luftveier, fordi adhesjons- og kjemokininreseptorene som er uttrykt på deres overflate gjenkjenner sine ligander på overflaten av de lokale karenes endoteloverflate (fig 3). På den måten vil hukommelses-T-celler og antistoffproduserende plasmaceller, som er rettet mot antigener som er hyppig forekommende i luftveiene, vandre via blodbanen til luftveienes slimhinne og bidra til lokal beskyttelse av denne. Antistoffene som produseres av plasmacellene, først og fremst dimert IgA, «pumpes» ut på slimhinnens overflate og har en viktig beskyttelsesfunksjon ved å binde seg til antigener på epitelets utside (immunologisk fluepapir). T-cellene er strategisk lokalisert i og under epitelet sammen med de lokale antigenpresenterende cellene og kan derfor raskt aktiveres hvis de kommer i kontakt med antigenet kroppen har vært i kontakt med tidligere.

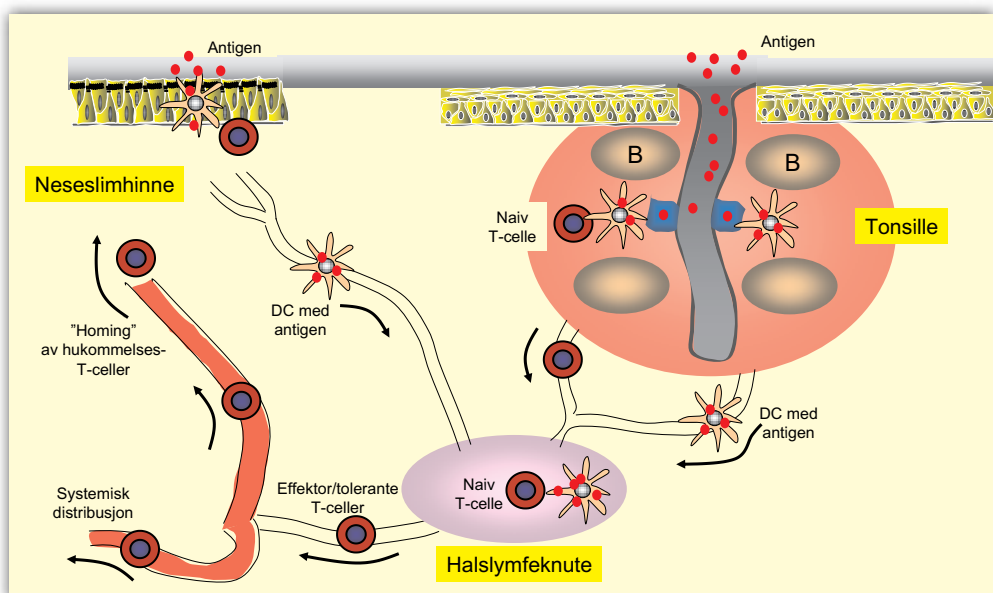
### Dendritiske celler: en sentral aktør i slimhinnens immunforsvar

Dendritiske celler som en distinkt celledtype har vært kjent de siste 20 år (4). ▶

FIGUR 3. Antigenopptak, gjenkjenning og «homing» av T-celler i de øvre luftveier.

Antigener i innåndingsluften kan komme over epitelcellebarrieren via opptak gjennom det spesialiserte lymfoepitelet (blåfargede celler) i tonsillenes krypter. Antigenet blir fanget av dendrittiske celler (DCer) og presentert for naive T-celler i tonsillevevet, eller fraktet med DCer via lymfen til T-celle-områdene i de drenerende lymfeknutene på halsen og presentert for naive T-celler der. Antigener kan også fanges av DCer i neseslimhinnen som kan interagere med lokale hukommelses-T-celler eller vandrer via lymfe til halslymfeknuter og presenterer antigen materiale for naive T-celler på samme måte som DCer fra tonsille. Hvorvidt DCene initierer produktiv immunitet eller toleranse, avhenger av deres aktiveringsnivå.

Signaler fra de dendrittiske cellene og mikromiljøet i de lymfoide organene oppregulerer et unikt sett av adhesjonsmolekyler og kjemokinreseptorer på T-cellenes overflate. Disse molekylene vil gjenkjenne overflatemolekyler på karendotelet i luftveiene



og dette vil føre til at de «homer» tilbake til luftveienes slimhinner. Noen T-celler vil også vandre til andre organer som for ek-

sempel milten. De samme mekanismer for målstyrt trafikkering er også gjeldende for B-celler.

Navnet har de fått pga. deres utseende store celler med lange utløpere, eller dendritter (fig 4). Først trodde man dendrittiske celler var en undergruppe makrofager, men det viste seg etter hvert at dette var en distinkt cellype med unike migratoriske og funksjonelle egenskaper. Dendrittiske celler finnes i alle organer, spesielt i slimhinner og hud, hvor Langerhans' cellene i epidermis er et klassisk eksempel.

Dendrittiske celler utgår fra beinmarren og vandrer via blodet til de ulike vev hvor de fungerer som immunforsvarets vaktposter. I motsetning til makrofager som er stedege celler med fagocytterende egenskaper, fanger de dendrittiske celler opp antigen materiale i perifer vev og frakter dette inn til de drenerende lymfeknuter. I luftveisslimhinnen er disse cellene strategisk lokalisert i og rett under epitelet og kommer derfor tidlig i kontakt med antigener i innåndingsluften. For et effektivt adaptivt immunforsvar er det viktig at informasjon om en begynnende infeksjon i periferien raskt kan overføres til de drenerende lymfeknuter hvor antigenspesifikke B- og T-celler kan aktiveres. I tillegg til luftveisslimhinnen og det lymfoide apparat i tonsillene, er også lymfeknutene på halsen derfor en viktig del av det lokale immunforsvar i de øvre luftveiene (fig 3).

Immunforsvaret har utviklet et sett av reseptorer for gjenkjenning av mikrober. Disse reseptorene kalles med en fellesbetegnelse for «pattern recognition recep-

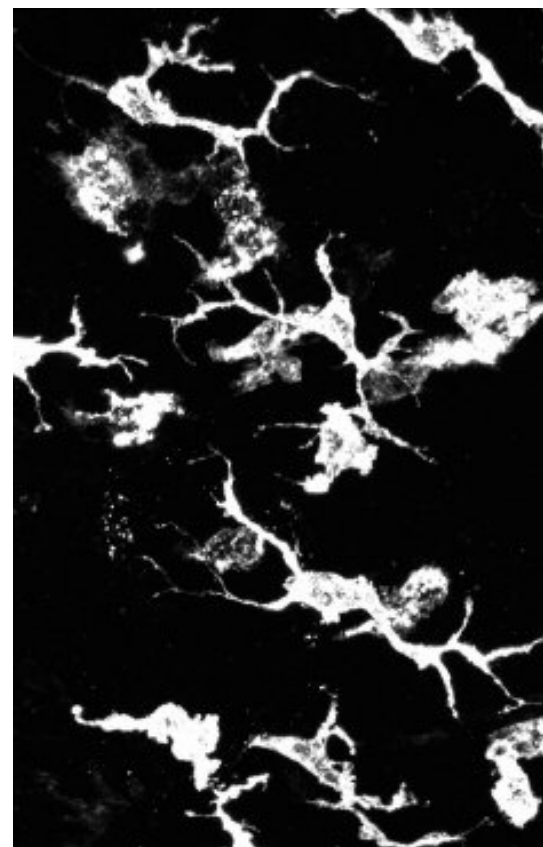
tors» (PPR) som gjenkjenner konserverte mikrobielle strukturer, kjent som «pathogen-associated molecular patterns» (PAMPs) (5). PAMPs omfatter en rekke mikrobielle komponenter som sukkergrupper, proteiner, lipider og distinkte nukleinsyremotiver (korte sekvenser av RNA eller DNA).

Den best karakteriserte gruppen av PPR er såkalte «toll-like receptors» (TLRs). I dag er minst 10 slike TLRs karakterisert, og de er uttrykt på flere av immunapparatets celler. Dendrittiske celler uttrykker mange TLRs og andre PPRs som gjør disse cellene i stand til å gjenkjenne mange ulike mikrober. Når en dendrittisk celle gjenkjenner en mikrobe via f.eks. en TLR, vil den aktiveres og raskt vandre via lymfedrenasjen til T-celle-områdene i de drenerende lymfeknuter. Her «skanner» de over et stort antall T-celler for å finne den eller de T-cellenes som gjenkjenner HLA-peptidkomplekset de dendrittiske cellene presenterer på celleoverflaten. På grunn av de dendrittiske cellenes unike evne til å initiere immunresponser, er det helt avgjørende at de dendrittiske cellene fanger patogene mikrober i slimhinnen, vandrer til halsens lymfeknuter og aktiverer de naive T-cellenes der. For raskt å etablere et effektivt immunforsvar mot et infeksjonsagens, er det viktig at tiden fra en begynnende infeksjon til aktivering av immunforsvaret blir så kort som mulig.

De dendrittiske cellene er strategisk lokalisert i overflateepitelet i luftveis-

slimhinnene og i samarbeid med Patrick Holts forskergruppe (Perth, Australia) har vi nylig vist at dendrittiske celler beliggende i luftveisslimhinnen strekker sine dendritter opp mellom epitelcellene og inn i luftveislumen som et periskop

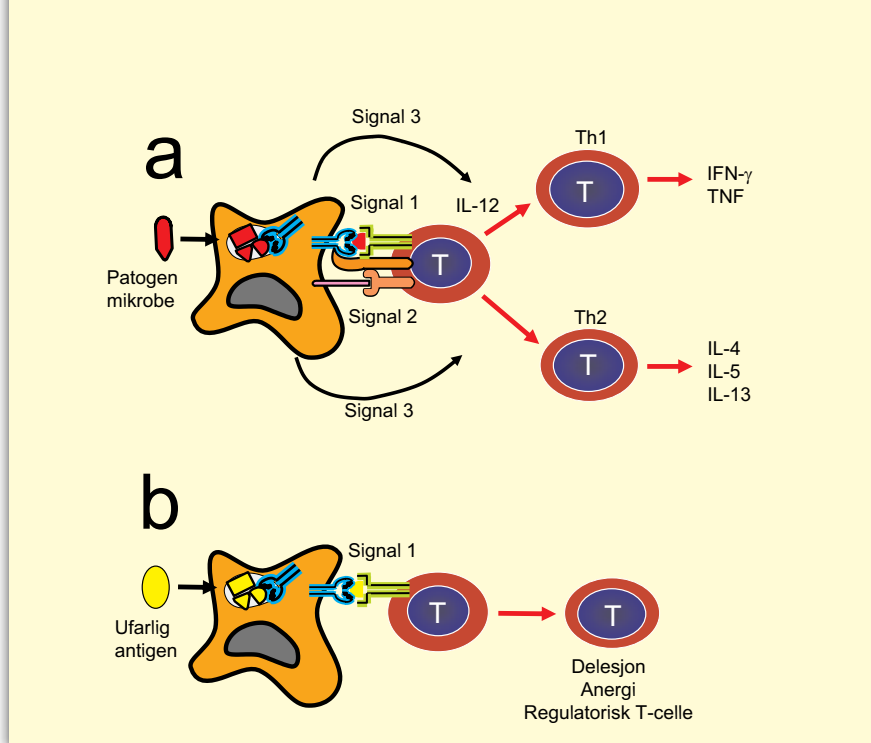
FIGUR 4. Konfokal-mikroskopisk bilde av intraepiteliale dendrittiske celler i rottetrachea.



FIGUR 5. Umodne dendritiske celler (DCer) er spesialisert for opptak av antigener. Etter opptak prosesseres antigenet og presenteres for T-celler i gropen på et HLA-molekyl (signal 1).

a) Hvis DCen aktiveres, f.eks. i kontakt med en infeksjons mikrobe, vil den også uttrykke ulike kostimulatoriske molekyler (signal 2) på sin overflate. I tillegg frigjør den ulike cytokiner (signal 3) som har effekt på T-celler den presenterer antigen for. I hvilken retning T-cellen differensierer (Th1 versus Th2) avhenger både av signal 2 og 3. F.eks. vil IL-12 produsert av DCen indusere dannelsen av Th1-celler, mens fravær av IL-12 oftere stimulerer til Th2-differensiering.

b) Manglende eller kun lave nivåer av signal 1 og 2 fører ikke til produktiv immunitet men inducerer derimot delesjon eller anergi av T-cellene, eller fører til dannelsen av regulatoriske T-celler.



(Jahnsen et al., upubliserte data). Her kan de «sample» innåndingsluften for eventuelle farlige antigener allerede før en infeksjonstilstand har oppstått i vevet. Hvis de dendritiske cellene på denne måten oppdager potensielle farer, kan de fange disse mikrobenes på utsiden av slimhinnen, vandre til lymfeknutene og initiere immunresponser før en eventuell infeksjon har oppstått. Vi viser i våre dyrestudier at det ikke tar mer enn ca. en time fra luftveiene eksponeres for en bakterie til de dendritiske cellene presenterer antigenet materiale i de drenerende lymfeknutene. I tillegg frigjør de mukosale dendritiske cellene lokalt i slimhinnen cytokiner og andre signalmolekyler som trekker leukocytter, som f.eks. granulocytter, fra blodbanen og ut i vevet hvor mikroben først ble identifisert. De dendritiske cellene utgjør derfor en helt sentral «link» mellom det naturlige og adaptive immunforsvar.

### Hvorfor utvikler vi immunologisk toleranse mot de fleste antigener?

De dendritiske celler beliggende i luftveisslimhinnen er en meget dynamisk cellepopulasjon som vandrer fra blodbanen til vevet hvor de som immunapparatets vaktposter hele tiden er på leting etter antigener fra det ytre miljøet. De dendritiske cellene oppholder seg i gjennomsnitt bare 24 timer i luftveisslimhinnen for så å vandre med lymfestrømmen til de drenerende lymfeknuter (6). Ny forskning har vist at de dendritiske cellene ikke bare er viktig for å initiere immunitet mot patogener, men at deres hovedoppgave under normale for-

hold, faktisk er å indusere immunologisk toleranse (7).

Det har som nevnt vist seg at dendritiske celler hele tiden «sampler» det lokale mikromiljøet i luftveiene for antigener, både partikulære og små løselige stoffer, og frakter disse til lymfeknutene. Det som bestemmer hvorvidt de aktiverer T-cellene eller ikke, er i stor grad bestemt av signaler de dendritiske celler får lokalt i slimhinnen. Hvis de dendritiske cellene mottar faresignaler («dager signals»), f.eks. signaler via binding av mikrobielle antigener til TLRs, vil den dendritiske cellen aktiveres. Når en dendritisk celle aktiveres via TLR, vil den når den kommer til lymfeknuten ved siden av HLA-peptidkompleks (signal 1), også oppregulere ulike kostimulatoriske molekyler på sin celleoverflate (signal 2) og i tillegg produsere og frigjøre T-celleaktiverende cytokiner (signal 3) (fig 5a). Disse tre signalene til sammen vil føre til at T-cellene blir aktivert, dvs. at de proliferer og differensierer til effektorceller. Hvis derimot de dendritiske cellene ikke mottar slike faresignaler i perifert vev, som vil være tilfelle i fravær av infeksjonsagens eller inflammasjon, vil de dendritiske celler etter opptak av antigener i innåndingsluften vandre til de regionale lymfeknutene og presentere HLA-antigenkompleks uten eller med mye lave nivåer av signal 2 og 3 (fig 5b). Dette vil istedenfor T-celleaktivering føre til at T-cellene blir anerge (paralyserte), deleterte (celledød), eller at T-cellene differensierer til såkalte regulatoriske T-celler (se under). På den måten utvikler kroppen immunologisk toleranse for en rekke

ufarlige proteiner og andre stoffer den kommer i kontakt med; det vil si at immunforsvaret *ikke* vil stimulere til en immunrespon mot antigenet ved neste møte.

Man vet at immunforsvaret inneholder både T- og B-celler som er rettet mot kroppens egne proteiner. Likevel utvikler de fleste av oss *ikke* autoimmune sykdommer. Man tror de dendritiske cellene også er involvert i denne prosessen. De fanger egne proteiner, for eksempel når kroppens egne celler går i apoptose, prosesserer materialet og presenterer eget protein for autoreaktive T-celler. Når dette skjer i en ikke-inflammatorisk situasjon (lave nivåer av signal 1 og 2), vil det føre til immunologisk toleranse mot egne proteiner. Men hva hvis mekanismene for toleranseutvikling slår feil? En mulighet kan for eksempel være at ufarlige stoffer fra det ytre miljøet eller kroppens egne proteiner blir presentert for T-celler av aktiverte dendritiske celler, f.eks. ved en infeksjonstilstand. Dette vil kunne føre til immunitet istedenfor toleranse. Et slikt scenario kan forklare hvorfor autoimmune sykdommer utløses av virusinfeksjoner.

### Hvorfor opplever vi en dramatisk økning av allergiske luftveissykdommer?

Vi har gjennom de siste tiår sett en dramatisk økning av antallet individer med allergiske luftveissykdommer, spesielt i den vestlige delen av verden. For ca 15 år siden lanserte Strachan sin hygienehypotese som senere har fått betydelig støtte (8, 9). Denne teorien baserer seg på at bedret hygiene i den industrialiserte verden, sammen med økt bruk av

vaksiner og antibiotika, har redusert forekomsten av infeksjoner som normalt ville ha stimulert (modnet) immunforsvaret, og derved hindret atopisk sensibilisering og utvikling av allergiske sykdommer.

De underliggende immunologiske mekanismer for den økte prevalensen av atopiske sykdommer ble på 90-tallet forklart ut fra det såkalte Th1/Th2-paradigme. Klassiske dyrestudier på 80-tallet viste at naive CD4+ T-celler ved aktivering kunne differensiere i to ulike retninger basert på hvilke cytokiner de produserte (fig 5a) (10). Såkalte Th1-celler frigjorde først og fremst cytokinene IFN (interferon)- $\gamma$  og TNF (tumor nekrosefaktor) som er viktige signalsubstanser ved cellediert immunitet mot intracellulære mikrober. Th2-cellene, derimot, produserte interleukin (IL)-4, IL-5 og IL-13 som fører til IgE-produksjon og aktivering av eosinofile granulocytter – viktige mekanismer for et effektivt immunforsvar mot multicellulære parasitter.

Økt IgE og aktiverte eosinofile granulocytter er også klassiske kjennetegn ved en allergisk betennelse, og aktiverte Th2-celler har vist seg å være sentrale pådrivere ved den allergiske betennelsesprosessen. Fordi de polariserte differensieringsveiene (Th1/Th2) var gjensidig inhibitoriske, tenkte man seg muligheten for at økt Th1-stimulering kunne virke hemmende på utviklingen av allergi. Dette passet også med hygienehypotesen hvor et redusert antall infeksjoner i småbarnsalderen reduserte dannelsen av Th1-celler, som igjen ville føre til at immunforsvaret lettere reagerte mot allergener med en Th2-respons. Nyere studier har stilt spørsmål ved denne forklaringsmodellen, fordi det har vist seg i ulike dyremodeller at også virusinfeksjoner som driver en Th1-respons også forverrer allergiske luftveissymptomer.

### Regulatoriske T-celler: en ny aktør ved luftveisallergi

Hvis Th1/Th2-paradigme skulle forklare økningen i antall individer med allergiske sykdommer, skulle man samtidig forvente en reduksjon i antallet autoimmune sykdommer fordi de fleste autoimmune sykdommer er assosiert med en Th1-dominans. Dette passer ikke med epidemiologiske studier som derimot viser at forekomsten av autoimmune sykdommer, som blant annet diabetes type 1 og inflammatorisk tarmsykdom, faktisk har økt

gjennom de siste 20 år (11). Istedenfor en Th1/Th2-ulikevekt tyder disse studiene på at immunapparatets kontrollmekanismer generelt fungerer dårligere enn tidligere, noe som gjør at immunapparatet i hyppigere grad reagerer mot ufarlige antigener (allergener) og kroppens egne proteiner (autoimmunitet). For å forklare en slik generell immunologisk ubalanse, har såkalte suppressor-T-celler fått sin renessanse.

På 80-tallet var det en rekke studier som viste at det fantes undergrupper av T-celler med suppresserende egenskaper – i første rekke var dette undergrupper av CD8+ T-celler. Disse studiene møtte mye motstand og i mange år var det innenfor det immunologiske miljøet «bannlyst» å snakke om suppressor-T-celler.

I 1994 publiserte Sachagushi og medarbeidere en dyrestudie som viste at det fantes en liten populasjon CD4+ T-celler som kunne hemme aktiverte T-celler (12). T-celler med slike suppresserende egenskaper kalles i dag regulatoriske T-celler (fig 6), og denne celletypen har oppnådd enorm oppmerksomhet de siste årene. Ny forskning tyder på at det eksisterer flere ulike undergrupper regulatoriske T-celler, alle med egenskaper rettet mot å regulere/hemme immunresponser. Disse studiene tyder på at regulatoriske T-celler ikke bare er viktige for å hindre immunapparatet å reagerer mot kroppens egne proteiner og andre «ufarlige» proteiner, men det er trolig at regulatoriske T-celler også har en negativ feedback-mekanisme ved infeksjoner som er nødvendig for at immunresponsen ikke skyter over målet.

Regulatoriske T-cellers funksjon hos mennesket er dokumentert gjennom sykdommen IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance) hvor en spontan mutasjon i foxp3-genet gjør at disse individene helt mangler naturlige regulatoriske T-celler (13). Dette fører til et syndrom hvor pasientene utvikler autoimmune sykdommer i flere ulike organ-systemer (bl.a. thyroiditt og diabetes) og betennelse i tarmen. I tillegg er de ofte hyperallergiske med høyt IgE og allergiske plager både fra luftveier og hud. Dette syndromet knytter på en interessant måte regulatoriske T-celler opp mot både autoimmunitet og allergisk sykdom.

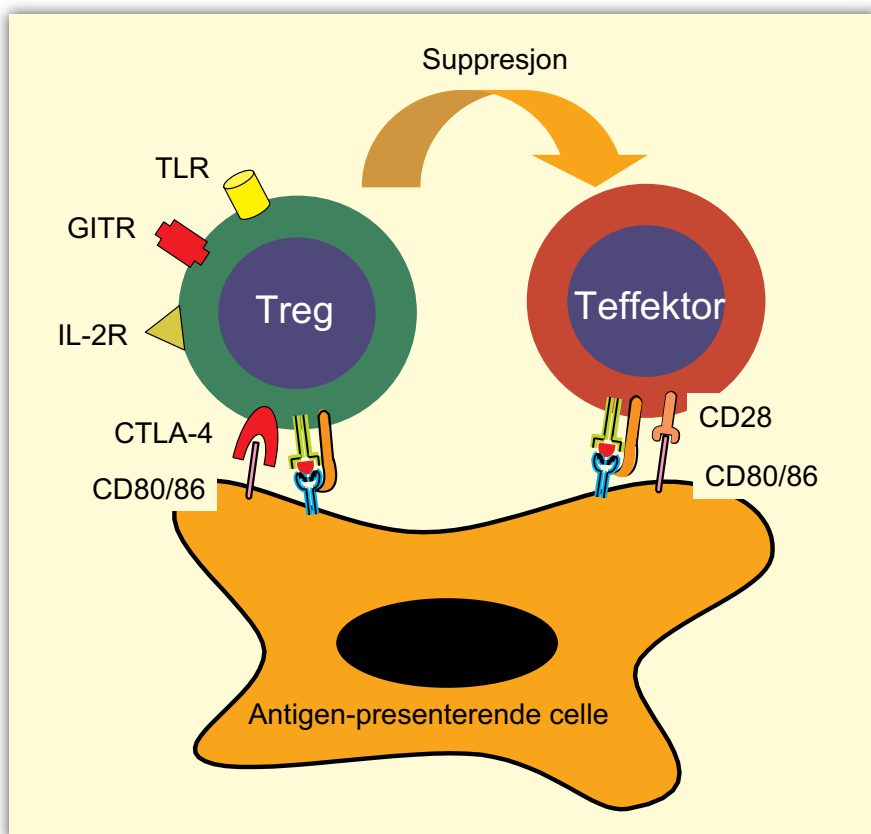
En viktig rolle for regulatoriske T-celler ved allergisk luftveissykdom har også blitt dokumentert i en nylig publisert stu-

die i Lancet (14) som viste at regulatoriske T-celler i perifert blod hos pasienter med allergisk rhinitt fungerte vesentlig dårligere enn hos ikke-allergiske individer. Den tradisjonelle oppfatningen har vært at både pasienter med luftveisallergi og ikke-allergiske individer har allergenspesifikke T-celler i blodet, men at T-cellene hos allergikerne produserer Th2-cytokiner, mens T-celler hos ikke-atopikere har allergenspesifikke Th1-celler. Lancet-artikkelen viste at denne forskjellen i reaksjonsmønster mellom allergikere og ikke-allergikere kunne forklares ut fra en liten populasjon med regulatoriske T-celler i blodet. Hvis man fjernet disse regulatoriske T-cellene, fant man ingen forskjell i Th-responsen mellom allergikere og ikke-allergikere. Hvis man derimot satte de regulatoriske T-celler tilbake i systemet, hemmet de responsen hos ikke-allergikerne, men hos de allergiske pasientene hadde de mye dårligere hemmende egenskaper. Denne studien er i overensstemmelse med arbeid fra vårt eget laboratorium hvor Malin Karlsson et al. (15) har vist at det er tydelig forskjell i funksjonen til regulatoriske T-celler hos barn med kumelksallergi i forhold til de barna som har vokst seg ut av denne allergien (utviklet toleranse).

Sammenholdt tyder de funnene som vi har beskrevet på at miljøfaktorer, som tidligere påvirket kroppens immunapparat til å opprettholde en tilstand av immunologisk toleranse mot ufarlige proteiner (som for eksempel pollen), gjennom de siste tiår har endret seg, noe som har ført til økt forekomst av luftveisallergi. Det er flere holdepunkter for at hygienehypotesen kan integreres i dette nye konseptet – ikke alene ut fra Th1/Th2-paradigme – men også ut fra teorien om generell redusert immunologisk toleranse.

Det er holdepunkter for at opprettholdelse av et godt repertoar av regulatoriske T-celler krever tilstedeværelse av IL-2, som produseres i forbindelse med ulike infeksjoner. Det er også et faktum at immunologisk toleranse i slimhinnene er avhengig av den naturlige bakterieflooraen, både i tarmen og i de øvre luftveier. Det er vist i dyremodeller at mus som ikke får sin tarm kolonisert ikke kan utvikle immunologisk toleranse. Det er også vist i epidemiologiske studier at barn i Sverige (mange atopikere) har en helt annen tarmflora enn barn i Estland (få atopikere) og at dette er assosiert med

FIGUR 6. Den suppresserende evnen til regulatoriske T-cellers aktivitet reguleres via signalering gjennom flere ulike molekyler på cellens overflate. Høye nivåer IL-2, sammen med antigenstimulering via T-cellerreseptor, vil føre til at de regulatoriske cellene prolifererer og mister sin suppresserende evne, men fjernes IL-2 etter at cellene har proliferert, vil den suppresserende effekten øke. Aktivisering via TLR (toll-like receptor) er også avhengig av proliferativ fase. Når de regulatoriske T-cellene deler, vil aktivisering via TLR redusere den suppresserende evnen, men etter ekspansjon av cellene vil binding til TLR øke den hemmende effekten. CD80/86 er kostimulatoriske molekyler som oppreguleres på aktiverte antigenpresenterende celler. De kan binde til CD28 eller CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) uttrykt på T-cellene. Signallering via CD28 fører ofte til aktivisering av T-celler mens binding til CTLA-4 ofte har en hemmende effekt på T-cellene. CTLA-4 er ofte uttrykt på de regulatoriske T-cellene, og man tror signalering via denne reseptoren er viktig for cellenes hemmende effekt. Binding av GITR (glucocorticoid-induced TNF-reseptor related gene) på den annen side, har en hemmende effekt på de regulatoriske T-cellenes suppresserende evne.



utvikling av atopi (16). Det er vel mulig at forskjeller i hygieniske forhold mellom de to landene, sammen med bruk av antibiotika og vaksiner, har bidratt til disse forskjellene.

### Oppsummering

Slimhinnen i de øvre luftveier blir hele tiden eksponert for en rekke forskjellige både «farlige» og «ufarlige» antigener, noe som skaper et meget krevende mikromiljø for det lokale immunforsvaret. Immun-systemet har utviklet mekanismer som raskt og effektivt kan eliminere infeksiose patogener og samtidig indusere immunologisk toleranse mot «ufarlig» fremmed protein og kroppsegne proteiner. De siste tiårene har man opplevd en dramatisk økning i forekomsten av individer med allergiske plager, noe som tyder på at de immunologiske kontrollmekanismene ikke fungerer tilfredsstillende. Hvilke mekanismer dette involverer, er ennå ikke fullstendig klarlagt, men nyere forskning tyder på at økningen av allergiske sykdommer er forårsaket av immunapparatets respons på endrede miljøforhold. Ulike undergrupper T-celler synes å spille en sentral rolle i utviklingen av atopi/allergisk sykdom og økt forståelse for hvordan disse cellene reguleres vil trolig danne utgangspunkt for nye

strategier innen immunmodulerende behandling.

### Referanser:

- Jahnsen FL, Gran E, Haye R, Brandtzaeg P. Human nasal mucosa contains antigen-presenting cells of strikingly different functional phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 31-7.
- Jahnsen FL, Farstad IN, Aanesen JP, Brandtzaeg P. Phenotypic distribution of T cells in human nasal mucosa differs from that in the gut. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 18: 392-401.
- Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 Suppl 1: S69-76.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 767-811.
- Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 984-93.
- Holt PG, Haining S, Nelson DJ, Sedgwick JD. Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. *J Immunol* 1994; 153: 256-61.
- Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nature Rev Immunol* 2002; 2: 151-61.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
- von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
- Mosmann TR, Coffman RL, TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
- Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002; 3: 715-20.
- Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455-8.
- Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430-5.
- Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, Carr VA, Robinson DS. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atop status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363: 608-15.
- Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004; 199: 1679-88.
- Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar