

Loomuliku immuunsuse lümfoidrakud laiendavad meie teadmisi immuunsüsteemi toimimisest

Tiia-Linda Okas¹, Raivo Uibo²

Eesti Arst 2016;
95(1):28–31

Saabunud toimetusse:
05.06.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
06.10.2015
Avaldatud internetis:
29.01.2016

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla,
² Tartu Ülikooli bio- ja
siirdemeditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Tiia-Linda Okas
tiilinda.okas@gmail.com

Võtmesõnad:
immuunsüsteem, loomulik
immuunsus, lümfoidsed
rakud, nuotsüüdid, ILC1,
ILC2, ILC3

Loomuliku immuunsuse lümfoidrakud (*innate lymphoid cell*, ILC) on rühm loomuliku immuunsuse talitlusega seotud sarnase päritoluga lümfotsüüte. ILCdel puudub nii TCR (T-raku retseptor) kui ka BCR (B-raku retseptor). Neid jaotatakse tsütokiinide produktsiooni ning funktsiooni alusel kolme rühma: ILC-1, ILC-2 ning ILC-3. Nende rakkude peamiseks ülesandeks on organismi esmane kaitse infektsiooni korral, kuid nad on olulised ka kudede taastumisprotsessides, epiteelkoe terviklikkuse tagamisel ja kommensaalsete mikroorganismide kontrolli all hoidmises. Samas tekivad ILCde liigse aktivatsiooni tulemusena mitmesugused autoimmuun- ja allergiahaigused, näiteks allergiline astma, Crohni tõbi, psoriaas jt.

Immuunsüsteem on pidevalt valmis meid kaitsma väliskeskkonna mikroobide, aga ka endogeensete ohtude eest. Esmast kaitsevõimet tagab eelkõige nn loomulik immuunsus (*innate immunity*), millel on mittespetsiifilised mehhanismid, et ära tunda paljusid erinevaid haigustekitajaid. Loomulik immuunsüsteem on evolutsiooniliselt vanem kui teisene ehk adaptatiivne immuunsüsteem, kuid samas on efektiivselt kaitseks vajalik selle küllaltki mitmekesine ülesehitus. Esmase immuunsüsteemi osadena käsitletakse anatoomilisi barjääre (nahk, seedetrakt, hingamisteed, silmad jt), humoraalseid faktoreid (tsütokiinid, komplemendi faktorid jt) ning mitut tüüpi rakke: NK-rakud (loomulik tapjarakk ehk *natural killer cell*), nuumrakud, eosinofiilsed, basofiilsed ja neutrofiilsed rakud, makrofaagid ja dendriitrakud. Lisaks neile laialt tuntud rakutüüpidele on viimaste aastate jooksul avastatud terve uus rühm loomuliku immuunsuse talitluses osalevaid rakke, mida on hakatud kutsuma loomuliku immuunsuse lümfoidrakkudeks (*innate lymphoid cells*, ILC). Siia rühma on arvatud ka varem tuntud NK-rakud. ILCdel on keskne roll organismi esmise kaitse tagamises.

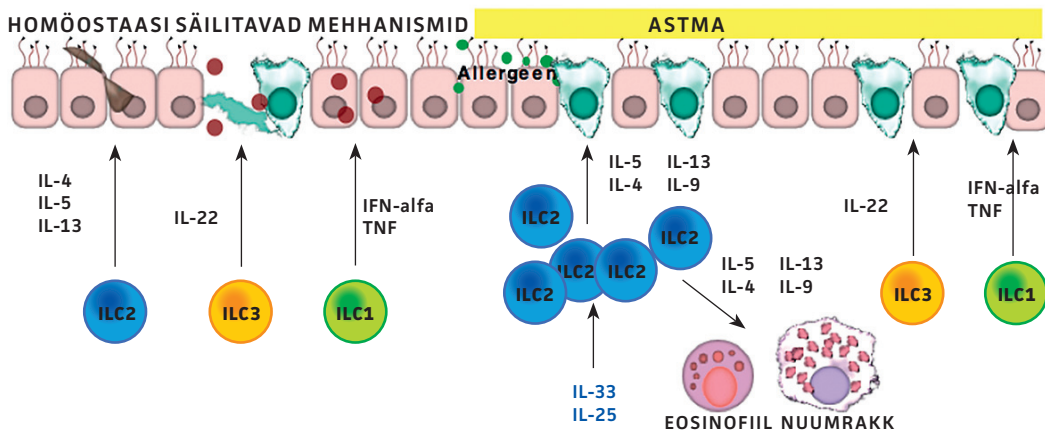
ILC-D KUI TH-RAKKUDE ANALOOGID

ILCd on sarnase päritoluga lümfotsüüdid, mille pinnal ei paikne T- ega B-rakkudele omaseid retseptoreid. Nende hulgas võib

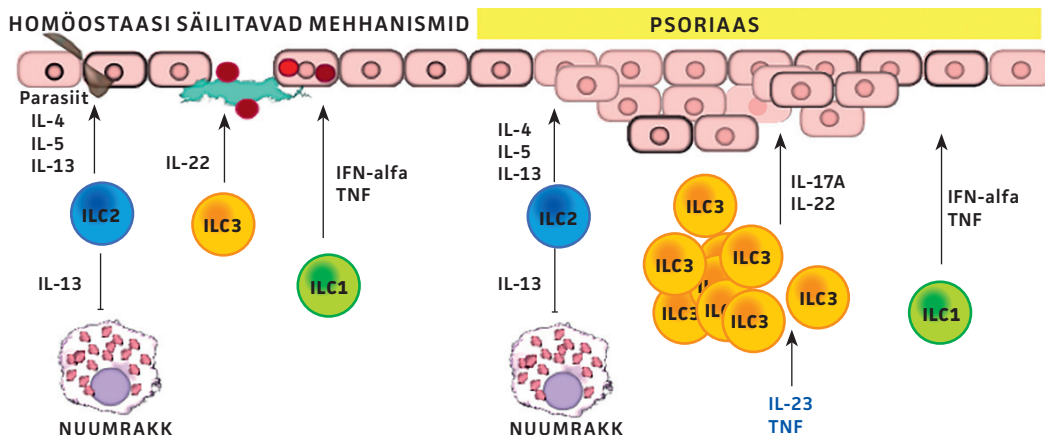
eristada kolme ILCde rühma, mis eristuvad üksteisest tsütokiinide tootmise ja rakkude aktivatsioonis osalevate transkriptsioonifaktorite poolest (1). Seejuures on märkimisväärne, et nende rakkude jaotuse järgi kolmeks rühmaks meenutavad ILC1-d Th1-rakke (T-abistajarakk ehk *helper T cell* ehk CD4+ rakk, mis numereeritult tähistab kindlate omadustega rakke), ILC2-d Th2-rakke ja ILC3-d Th17-rakke, olles seega vastavate Th-rakkude loomuliku immuunsuse analoogideks (2). Seega on 1. tüüpi ILCdel keskne roll rakusiseste bakterite ja viiruste vastastes reaktsioonides ning mitmete autoimmuunsete protsesside korral. Siia rühma liigitatakse ka NK-rakud, mille seos rakusiseste infektsioonide ja autoimmuunhaigustega on hästi teada ning mis koos teiste ILC1-dega on väga keskse bioloogilise tähendusega (3). Analoogselt on ILC2-d (mida vahel kutsutakse ka nuotsüütideks) olulised allergiate tekkemehhanismides ja sooleparasiitidevastases kaitstes. ILC3-d kaitsevad rakuväliste infektsioonide ja seeninfektsioonide eest, olles ka aktiveeritud mõningate autoimmuunprotsesside korral.

ILC1-d toodavad peamiselt interferoon-gamma (IFN-gamma) ning tuumorinekrosifaktorit (TNF), ILC2-d Th2-rakkudega sarnaselt tsütokiine nagu IL-4, IL-5, IL-9 ja IL-13 ning ILC3-d sõltuvalt stiimulist erinevaid tsütokiine nagu IL-17A, IL-17F, IL-22, granulotsüütide ja makrofaagide ja monotsüütide kasvufaktorit (GM-CSF) või

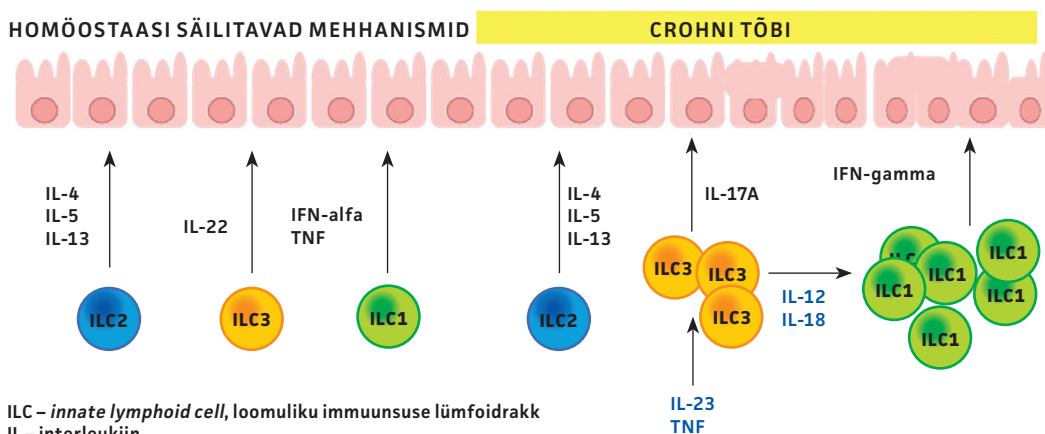
HINGAMISTEED



NAHK



SEEDETRAKT



ILC – innate lymphoid cell, loomuliku immuunsuse lümfoidrakk
IL – interleukiin
IFN – interferoon
TNF – tumor necrosis factor, tuumoreinekroosifaktor

Joonis. ILCde roll homoöstaasi säilitamisel ning erinevate põletikuliste haiguste korral (psoriaas, astma, Crohni tõbi) nahas, hingamisteedes ja seedetraktis.

TNFi (4). Seega on kõigi nimetatud kolme rakutüübi ülesanne organismi esmane kaitse infektsiooni korral. Samas on leitud, et nendel rakupopulatsioonidel on veel

oluline ülesanne osaleda kudede taastusprotsessides, samuti kommensaalsete mikroorganismide kontrolli all hoidmises ning epiteeli terviklikkuse säilitamises (5).

ILC-DE PÄRITOLU

Arvatakse, et kõik loomulikud lümfoidrakud pärinevad ühisest eellasrakust (6) ning nende arenemine sõltub transkriptsioonifaktor Id2 olemasolust (7). ILCde küpsemise ning alarühma määravad ära tsütokiinid, mis vastaval ajaperioodil eellasrakkude ümbruses paiknevad (8).

ÜLESANDED JA TOIMED ELUNDISÜSTEEMIDES

ILCd paiknevad ning toimivad peamiselt naha, soolestiku ja hingamisteedega seotud kudedes, mis puutuvad kokku väliskeskonnaga, aga ka lümfisüsteemis.

Vereringes on vaid osa mitteaktiivsetest ILCdest, mis moodustavad veres olevatest rakkudest vaid kuni 0,1% (9). ILCd mõjutavad teisi rakke, mis vastusena toodavad tsütokiine ja reguleerivad nende kaudu kogu immuunvastust, kusjuures igal alarühmal, nagu juba eespool mainitud, on iseloomulik tsütokiinide profiil. Reageerimine on kiire ning selle eesmärk on piirata patogeeni levikut ning säilitada koe terviklikkus (8).

Järgnevalt toome näiteid kolme haiguse kohta, mille tekkes ja kulus on ILCdel oluline tähendus.

ILC-D ALLERGILISE (EOSINOFIILSE) ASTMA KORRAL

Varem teati, et atoopilised haigused nagu astma, allergiline riniit jt on põhjustatud eelkõige Th2-rakkude vahendatud tsütokiinide (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) toimetest, mis põhjustavad karikrakkude hüperplaasiat, lima produktsiooni ning silelihaskontraktsiooni (7). Nüüd teame, et neid interleukiine toodavad ka ILC2-d (10).

Allergilise astma korral aktiveeruvad ILC2-d vastusena IL-25 ja IL-33-le, mida toodavad alveolaarsed makrofaagid (11). ILC2d toodavad omakorda IL-5 ja IL-13, mis aktiveerivad Th2-rakke (11, 12). Arvatakse, et ILC2-d aktiveerivad lisaks karikrakkude hüperplaasia, lima produktsiooni ning silelihaskontraktsiooni vahendamisele omakorda ka eosinofiile ning makrofaage (vt joonis) (7).

ILC-D PSORIAASI KORRAL

Psoriaas on autoimmuunhaigus, mille tekke mehhanismis on loomulik immuunsusel oluline tähendus. On leitud, et psoriaasahaigil on nii terve naha kui ka naastu piirkonna naha ILC3-de kontsentratsioon

oluliselt suurem võrreldes terve inimese nahaga (vt joonis) (13). ILC3-d toodavad tervetel inimestel peamiselt IL-22, kuid psoriaasi korral lisaks ka IL-17A-d (13). On näidatud korrelatsiooni ILC3-de hulga ning psoriaasi raskusastme vahel psoriaasi ulatuse ja ägeduse skoori (PASI) alusel (13, 14). Varasemast on teada, et IL-17 ja IL-22 toodavad ka Th-17 rakud ning neil tsütokiinidel on oluline roll psoriaasi patogeneesis (15).

Arvatakse, et toopilise D₃-vitamiini raviefekti seletuseks võib olla eelkõige just ILCde tasakaalu normaliseerimine (16). Seega on tõenäoline, et lisaks Th-17 rakkudele on ka ILCdel keskne koht psoriaasi kujunemisel.

ILC-D CROHNI TÕVE KORRAL

Viimaste aastate uurimistulemused on näidanud, et kahjustumata seedetraktis on oluline roll ILC3-del, mis toodavad IL-22 ning selle kaudu tagavad epiteelibarjääri normaalse funktsiooni. IL-22 soodustab antimikroobsete peptiidide tootmist ning epiteelirakkude proliferatsiooni (3). On näidatud, et põletikulise keskkonna (IL-12 ja IL-18) tulemusena võivad ILC3-d muutuda ka ILC1-deks (vt joonis) (17). Crohni tõve haigetel leidub põletikulise soole *lamina propria*'s rohkesti ILC1-sid. Need rakud esinevad eelkõige ägeda põletiku korral (5) ning toodavad suures hulgas IFN-gammat. Lisaks ILC1-dele toodavad IFN-gammat ka Th17-rakud. Samas ei anna nende tsütokiinide blokeerimine põletikulise soolehaiguse peatamisel märkimisväärseid tulemusi, mistõttu on vajalikud edasised uuringud (18). Samas on käimas uuringud anti-IL-23 efektiivsuse ning ohutuse kohta. IL-23 mõjutab otseselt ILC3-de diferentseerumist ning aktivatsiooni (19).

VEEL UUTE TEADMISTE RAKENDUSVÕIMALUSTEST

Teadmisi ILCde olemasolu ning funktsioonide kohta on võimalik kasutada erinevate põletikuliste haiguste ravivõimaluste arendamises. Just krooniliste põletikuliste haigustega patsiendid on tänapäeva meditsiinile üheks kõige suuremaks väljakutseks ning uued avastused ja võimalused nende ravi tõhustamiseks on tõeliselt oodatud. Praegu ei ole veel kasutusel ühtegi otseselt ILCdele suunatud preparaati. Samas on kasutusel mitmeid ravimeid, millel on kaudne mõju ILCdele.

Uute teadmiste kaudu suudame täpsemalt kirjeldada näiteks TNF-alfa inhibiitorite võimalikke toimemehhanisme. On näidatud, et TNF-alfa (ja ka IL-23) soodustab ILC3-de diferentseerumist (20) ning psoriaasiga patsiendil on võimalik tuvastada kuni 75%-list ILC3-de arvu vähenemist ravi tulemusena TNF-alfa inhibiitoriga (13).

KOKKUVÕTE

ILCde avastamine on täiendanud arusaama loomuliku immuunsuse toimimisest, selle mitmekesisusest ning koostööst teiste immuunsüsteemi osadega. ILCd osalevad nii ägedas immuunvastuses infektsiooni ning koe terviklikkuse häirumise korral kui ka laiemalt adaptiivse immuunsuse regulatsiooniprotsessides ja krooniliste põletikuliste haiguste patogeneesis. Mitmed uued ILCdega seotud uurimisteed puudutavad nende rolli erinevate haiguste korral ja nende võimekust nii preventiivsete kui ka terapeutiliste eesmärkide saavutamisel.

SUMMARY

Innate lymphoid cells: getting closer to the understanding of the immune system

Tiia-Linda Okas¹, Raivo Uibo²

The innate lymphoid cells (ILC) are a group of lymphocytes that constitute part of innate immunity. The ILC do not have either TCR (T-cell receptor) or BCR (B-cell receptor). The ILC-1, ILC-2 and ILC-3 form three groups of the innate lymphoid cell family while each of these groups have an individual cytokine production profile and a different function. The first response to an infection or tissue damage, and the regulation of commensal microorganisms are the main functions of the ILCs. However,

autoimmune and allergic diseases such as allergic asthma, Crohn disease and psoriasis could be the result of excessive stimulation of innate lymphoid cells. The understanding of the function of the ILCs has improved our knowledge of many chronic diseases in general and will most probably help us find new treatment options in the future.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Bernink J, Mjösberg J, Spits H. Th1- and Th2-like subsets of innate lymphoid cells. *Immunol Rev* 2013;252:133–8.
- Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13:145–9.
- Björkström NK, Kekäläinen E, Mjösberg J. Tissue-specific effector functions of innate lymphoid cells. *Immunology* 2013;139:416–27.
- Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015;517:293–301.
- Bernink JH, Peters CP, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013;14:221–30.
- Sonnenberg GF, Mjösberg J, Spits H, et al. Snapshot: Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 2013;39:622–622.e1.
- Mjösberg J, Eidsmo L. Update on innate lymphoid cells in atopic and non-atopic inflammation in the airways and skin. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1033–43.
- Seillet C, Belz GT, Mielke LA. Complexity of cytokine network regulation of innate lymphoid cells in protective immunity. *Cytokine* 2014;70:1–10.
- Hazenber MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood* 2014;123:700–10.
- Kim BS, Wojno EDT, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2013;25:738–44.
- Mishra A, Yao X, Levine SJ. From bedside to bench to clinic trials: identifying new treatments for severe asthma. *Dis Model Mech* 2013;6:877–88.
- Wolterink RGJK, Kleinjan A, van Nimwefen M, et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol* 2012;42:1106–16.
- Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of Nkp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014;134:984–91.
- Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR+ ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2014;134:2351–60.
- Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013;34:174–81.
- Dyring-Andersen B, Geisler C, Agerbeck C, Lauritsen JPH, Gúdjonsdóttir SD, Skov L, Bonefeld CM. Increased number and frequency of group 3 innate lymphoid cells in nonlesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2013;170:609–16.
- Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells, possible interaction with microbiota. *Semin Immunopathol* 2015;37:27–37.
- McKenzie ANJ, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014;41:366–74.
- Kock K, Pan WJ, Gow JM, et al. Preclinical development of AMG 139, a human antibody specifically targeting IL-23. *Br J Pharmacol* 2015;172:159–72.
- Powell N, Walker AW, Stolarczyk E, et al. *Immunity* 2012;37:674–84.

¹ East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia
² Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Tiia-Linda Okas
 tiialinda.okas@gmail.com

Keywords:
 immune system, natural immunity, innate lymphoid cells, nuocytes, ILC1, ILC2, ILC3