

Glomerülonefrit gelişiminde Th17 ve Treg hücrelerinin rolü

Bora Gülhan¹, Seza Özen^{2,*}, İlhan Tezcan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatrik Nefroloji Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü *İletişim: sezaozen@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Gülhan B, Özen S, Tezcan İ. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine). The role of Th17 and Treg cells on development of glomerulonephritis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 136-142.

T helper (Th) cells play important roles in the development of autoimmune diseases. Studies related to the role of emerging Th subsets in the development of glomerulonephritis have increased in recent years. Description of new Th subsets leads to a better understanding of the disease-causing mechanisms and pathogenesis of glomerulonephritis. Findings of the studies related to the subject are extremely important for delineation of different aspects of renal injury mechanisms. The definition of the relation of these mechanisms with clinical parameters and disease prognosis may help in developing new management strategies. In addition, different aspects of renal inflammation may lead to the development of new treatment modalities in addition to classical immunosuppressive drugs. These may result in increased patient survival and quality of life. This study aimed to summarize the data regarding the role of Th17 and Treg in the development of glomerulonephritis.

Key words: helper T cells, regulatory T cells, glomerulonephritis.

ÖZET: Otoimmün hastalıkların patogeneğinde yardımcı T hücrelerinin (Th) çok önemli bir rolü vardır. Yeni ortaya çıkan yardımcı T hücre alt gruplarının glomerülonefrit gelişimindeki rolünü araştıran çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Tanımlanan yeni yardımcı T hücre alt gruplarının özelliklerinin belirlenmesi hem bu hücrelerin görev aldığı mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını hem de glomerülonefrit patogeneğini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular renal hasar mekanizmalarının farklı yönlerinin ortaya konulması açısından oldukça önemlidir. Bu mekanizmaların klinik parametreler ve hastalık prognozu ile ilişkilerinin belirlenmesi, hastalara yaklaşımda yeni yöntemlerin oluşmasına yardımcı olabilir. Renal enflamasyonun yeni yönlerinin bulunması glomerülonefrit tedavisindeki klasik immünsüpresif ilaçlara ek olarak yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bu sayede hem hasta sağkalımı hem de hastaların hayat kaliteleri artırılacaktır. Bu yazıda glomerülonefrit gelişiminde Th17 ve düzenleyici T hücrelerinin rolüne ilişkin çalışmalardan elde edilen veriler özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: yardımcı T hücreleri, düzenleyici T hücreleri, glomerülonefrit.

CD4+ Th hücrelerinin adaptif immün sistemin düzenlenmesinde temel bir rolü vardır. Bu hücreler vücudun kendi antijenlerine karşı da reaksiyon gösterirse otoimmün hastalıklar gelişebilir. İmmün sistemin otoimmünite gelişimini önlemeye yönelik temel mekanizması CD4+ Th hücrelerinin immün yanıtı düzenleme işlevidir. Bu sayede aktive edici hücreler ile baskılayıcı hücreler arasında bir denge kurulmuş olmaktadır.¹

1986'da Robert Coffman ve Tim Mosmann CD4+ Th hücrelerinin Th1 ve Th2 olarak iki

gruba ayrıldığını göstermişlerdir.² Th1 hücreleri temel olarak makrofaj aktivasyonu için gerekli olan interferon- γ (IFN- γ) üretir ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde görev alır. Th2 hücreleri ise interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 üretiminden sorumludur. Bu sitokinler IgE üretimi, eozinofil birikmesinden ve hücre dışı patojenlerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Antijen sunan hücreler tarafından salgılanan IL-12, Th1 farklılaşmasından, IL-4 ise Th2 farklılaşmasından sorumludur. İnsanlarda ve deneysel modellerde yapılan çalışmalara göre

Th1 hücrelerinin hücre aracılıklı otoimmün hastalıklardan (örn. multipl skleroz, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve kresentik glomerulonefrit (GN) gibi) sorumlu iken Th2 hücreleri ise alerjik hastalıklardan sorumludur.

Daha sonra yapılan çalışmalar salgıladıkları sitokin profiline ve özel transkripsiyon faktörlerine göre CD4+ Th hücrelerinin iki değil dört gruba ayrıldığını göstermiştir. Bu gruplar; Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici T hücreleridir (Treg).²

Th 17 hücreleri ve renal enflamasyon

Deneyel hayvan çalışmalarında IFN- γ veya IL-12 eksikliği olan (azalmış Th1 yanıtı) hayvanlarda deneyel artrit ve otoimmün ensefalit geliştiği gözlenmiştir. Bu durum otoimmüniteden sorumlu, Th17 hücrelerin varlığı ile açıklanmıştır.³

Th17 hücreleri, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı sitokinleri salgılamakta ve farklılaşma için bu hücrelerden farklı sitokinlere gereksinim duymaktadır. IL-6, "Transforming growth factor- β " (TGF- β), IL-1, IL-21, ROR γ t, ROR α ve STAT3 Th17 farklılaşmasında rol alan sitokinlerdir². Farklılaşmanın daha ileri aşamalarında görev alan IL-23, Th17 hücrelerinin stabilizasyonundan ve klonal genişlemesinden sorumludur³.

Th17 hücrelerinin başlıca salgıladıkları sitokinler; IL-17 (IL-17A), IL-17F, IL-21, IL-22 ve "tumor necrosis factor- α " dır (TNF- α). Bu sitokinler aracılığıyla, IL-6, CXCL1, CXCL8 ve CCL2 gibi proenflamatuar sitokinler/kemokinler salgılanır. Bu sitokinler başlıca nötrofiller olmak üzere çeşitli lökosit alt gruplarının inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlayarak immünitede yer almaktadır. Aynı zamanda doku zedelenmesinden sorumludur. IL-17; Th17 hücrelerinden yaklaşık on yıl önce izole edilmiştir.⁴ IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F (diğer adı IL-25) gibi altı farklı IL-17 sitokini vardır. Bu sitokinler temelde beş farklı reseptörü kullanır. Bu reseptörler; IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE'dir.⁵ Bu sitokinler arasında en iyi bilinen ve en etkin olanı ise IL-17A'dır ve fonksiyonlarını IL-17RA ve IL-17RC'ye bağlanarak gerçekleştirir.

Th17 aracılıklı immün yanıtın temel fonksiyonu hücre dışı bakterilere ve fungal patojenlere karşı immün yanıt oluşturmaktır.⁶ Bunun dışında Crohn hastalığı, romatoid artrit ve multipl

sklerozlu hastaların hastalıklı dokularında IL-17 üreten Th hücrelerine rastlanması, bu hücre grubunun enflamatuar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde Th1 ile birlikte rol aldığı görüşünü ortaya koymuştur.⁷ Th17 hücrelerinin otoimmün hastalıklara katkısı ilk kez IL-23p19-/- farelerde gösterilmiştir. IL-23; Th17 hücrelerinin stabilizasyonunu sağlayan bir sitokindir. IL-23p19-/- fareler normal Th1 yanıtı gösterirken azalmış Th17 yanıtı gösterirler. Bu farelerde normal Th1 yanıtı olmasına karşın deneyel otoimmün ensefalomiyelit ve artrit gelişimine karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu durum yeterli oranda Th17 yanıtının olmamasına bağlanmıştır.^{8,9} Benzer şekilde Komiyama ve arkadaşları¹⁰ IL-17 eksik farelerin daha hafif otoimmün hastalık geliştirdiğini göstermişlerdir.

IL-17'nin böbrekteki enflamatuar reaksiyonlara katkısı ile ilgili ilk bulgular Van Kooten ve arkadaşlarının¹¹ çalışmasında belirtilmiştir. Bu çalışmada IL-17'nin insan proksimal tübül hücrelerinde IL-6, CXCL8, CCL2 üretimini artırarak enflamatuar yanıtın gelişimine katkıda bulunduğu, IL-17'nin temel kaynağının ortamdaki T hücreleri olduğu belirtilmiştir. Dong ve arkadaşlarının¹² 2008 yılındaki çalışmasında IL-17 üreten Th hücrelerinin daha önceden farklılaştığını ortaya koymuştur. Th17 hücrelerinin renal enflamasyondaki rolü ise ilk kez 2009 yılında Paust ve arkadaşlarının¹³ kresentik GN geliştirilen fare modelinde gösterilmiştir. Bu çalışmada Th1 yanıtın sağlam olmasına rağmen IL-23p19 ve IL-17 "knock-out" farelerin renal patolojisinin diğer gruba göre daha az olduğu ve böbrek fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir.

IL-23/Th17 aksının renal otoimmünite gelişimindeki rolünü gösteren önemli çalışmalardan biri de Ooi ve arkadaşları¹⁴ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada IL-23 (Th17), IL-12 (Th1) ve her ikisinin de eksik olduğu fare türleri oluşturulmuş ve bu fare modellerinde Goodpasture sendromu geliştirilmiştir. IL-23 eksik farelerde T ve B hücrelerinin çoğalmasında ve aktivasyonunda azalma görülmüş ve bu fareler immün aracılıklı böbrek zedelenmesinden korunmuştur.

Th1 ve Th17 arasındaki çapraz regülasyonun mekanizmasını göstermek için ters yönlü yapılan çalışmalar da vardır. Phoon ve arkadaşlarının¹⁵ çalışmasında fonksiyonel

Th1 yanıtı eksik olan fareler kullanılmıştır. Bu çalışma düzeneğinde görece artmış Th17 hücrelerine ve artmış splenik ve renal IL-17 ekspresyonuna rağmen proteinüri, glomerüler kresent ve tübulointerstisyel enflamasyonda azalma görülmüştür. Bu durum Th17'nin tam bir patojenite göstermesi için normal bir Th1 yanıtına da gereksinim olduğu şeklinde de yorumlanmıştır.

Geliştirilen bir başka lupus fare modelinde CXR3'ün sadece Th1 yanıtı için değil aynı zamanda Th17 için de önemli bir kemokin reseptörü olduğu saptanmıştır.¹⁶ Nefrotoksik nefrit modellerinde yapılan bir diğer çalışmada ise CCR6'nın Th17 hücrelerinin göçünde önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir.¹⁷ Bu çalışmalarda hem CXCR3 hem de CCR6'nın renal otoimmünitede önemli bir potansiyel terapötik hedef olduğu fikrini gündeme getirmiştir.

İnsan böbrek enflamasyonunda Th17 hücreleri Hayvanlarda yapılan çalışmalara ek olarak insanlarda renal enflamasyonunun olduğu çeşitli hastalıklarda Th17 hücrelerinin rolü araştırılmıştır. Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bu hastaların serumundaki IL-17 düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve IL-17 (+) CD4+ hücrelerinin artış gösterdiği bulunmuştur.¹⁸ Diğer bir çalışmada da SLE'li hastaların serum IL-17 düzeylerinin arttığı ancak hastalık aktivite skorları, renal tutulum ve diğer organ tutulumları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.¹⁹ Wang ve arkadaşlarının²⁰ çalışmasında lupus nefritli hastaların biyopsilerinde "reverse" transkriptaz PCR analizi ile IL-17 ve T hücre reseptörü ve mRNA ekspresyonuna bakılmıştır. Böbrekteki IL-17 ve T hücre reseptörü pozitif hücre yüzdesinin hematüri ve hastalık aktivite skorları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Nogueira ve arkadaşlarının²¹ yaptıkları çalışmada antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit hastalarının serumlarında IL-17 ve IL-23 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Otoimmün anti-glomerüler bazal membran antikorunu kullanarak yapılan deneysel çalışmalarda, IFN-gamma'dan eksik farelerin hastalıktan korunmadığı gösterilmiştir.²² Daha sonraki yıllarda proliferatif GN fare modelinde yapılan çalışmalarda Th1 hücrelerine ek olarak Th17 hücrelerinin de renal hasara katkıda bulunduğu

gösterilmiştir.²³

Th17 hücrelerinin "pauci" immün ANCA ilişkili GN'deki rollerini araştırılan çalışmalar da vardır. Kresentik GN'nin bu tipi iki önemli nötrofil bileşeni olan myeloperoksidaz (MPO) ve proteinaz-3'a (PR3) spesifik olarak dolaşımda bulunan anti-nötrofil sitoplazmik antikor ile kuvvetli oranda ilişkilidir. Hümorale ve hücresele MPO ilişkili immün yanıtların kresentik GN gelişiminde önemli rolleri vardır. Kresentik GN lezyonlarının gelişiminde MPO'nun önemli bir antijen olduğu bilinmektedir. ANCA ile ilişkili hastalıklarda IL-17A, nötrofil çoğalmasını artırarak hastalık gelişimine katkıda bulunur.²⁴ ANCA pozitif Wegener granülomatosis hastalarında IL-17A üreten aktif T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir.²⁵ Aktif Churg-Strauss hastalarındaki IL-17A üretiminin kontrol ve inaktif hastalık grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁶ ANCA ilişkili vaskülitte, IL-17 üreten Th17 hücrelerinin önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir.²⁷

Literatürde IL-17 A'nın görev aldığı diğer GN şekilleri de bildirilmiştir. Minimal değişim ve IgA nefropatili hastalarda idrarda artmış IL-17A düzeyleri bulunmuştur.²⁸ IgA'lı hastalardan elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin rekombinan IL-17A ile uyarılması sonucu IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir.²⁹ Postenfeksiyöz GN'nin gelişiminde de Th17 hücrelerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Çünkü IL-17A'nın S.pneumonia gibi hücre dışı patojenlerle mücadelede rolü vardır.³⁰

Düzenleyici T hücreler

Organizmadaki immün yanıtların ayrıntılı incelemesinde bazı hücrelerin "effector" T lenfositlerin aktivasyonunu ve fonksiyonlarını engellediği saptanmıştır. Bu inhibitör hücreler de T hücre alt gruplarından ve düzenleyici (baskılayıcı) T hücreler (Treg) olarak adlandırılır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar Treg'lerin büyük çoğunluğunun yüksek düzeyde IL-2 reseptör α zinciri (CD25) ekspresyonu gerçekleştiren CD4+ lenfositler olduğunu ortaya koymuştur.³¹ Bu hücreler yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe eder.³² Bu aşamada gerçekleşen inhibitör mekanizma tam olarak açık değildir. Düzenleyici T hücre ile "effector" T hücreler arasında etkileşim sonrası, IL-2,

IL-10, TGF- β gibi sitokinler salgılanır. Bu sitokinler “effector” T hücrelerinin fonksiyonunda rol alan NFAT ve NF-B gibi önemli yolların rol aldığı intranükleer gen transkripsiyon inhibisyonunu engeller.³¹ Treg’leri immünolojik sistemde yer alan ve özgül belirteçleri olan hücreler (Tr1 T hücreleri, CD4⁻CD8⁻CD3⁺, NK hücreleri gibi) tanımlamak oldukça zordur. Ancak FOXP3 adı verilen transkripsiyon faktörü Treg hücre “sistemini” kontrol eder ve CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ düzenleyici (regülatör) Treg adı verilerek bu hücrenin en özgül belirtecini oluşturur.³³

FOXP3, “winged-helix forkhead” (“forkhead box”=Fox) adı verilen geniş bir fonksiyonel transkripsiyon faktör ailesinin içinde yer alır. Bu faktörün diğer timositlerde, B hücrelerinde ve NK hücrelerinde ekspresyonu yoktur. Ancak CD8⁺ T lenfositlerde çok az da olsa ekspresyonu vardır.³¹ Moleküler düzeyde fonksiyonu hakkında çok fazla bilgi yoktur. Bazı çalışmalarda FOXP3’ün intranükleer DNA’ya bağlandığı ve bu aşamada DNA bağlanma noktaları için NFAT ile fonksiyonel antagonizma gösterdiği öne sürülmüştür.^{34,35} Farelerde yapılan çalışmalarda FOXP3 genindeki mutasyonlar X’e bağımlı immün yetmezlik sendromu gelişmesine yol açmıştır. “IPEX” adı verilen bu sendrom; X’e bağımlı immün disregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati ile kendini gösterir.^{36,37} Fare modelinde gösterildikten sonra ilk kez 1982’de çocuk hastalar üzerinde gösterilmiştir.³⁸ Bu hastalıkta endokrin organlar (tiroidit, diyabet mellitus tip 1), gastrointestinal sistem (sialoadenit, enflamatuar barsak hastalığı), deri (atopik dermatit, besin alerjileri) tutulumu olabilir ve lenfoproliferatif hastalık ve ölümcül enfeksiyonlar görülebilir.³⁹

FOXP3 ekspresyonu Treg hücrelerinin tamamında görülse de bu hücreler tamamen homojen bir grup hücre değildir. İki tip Treg hücresi vardır. Birinci grupta yer alan Treg hücrelerine “naturally occurring” (nTreg) adı verilir. Bu hücreler timusta oluşur. Diğer grup ise “adaptive” Treg hücreleridir (aTreg). Bu hücreler “naive” T hücrelerinden oluşturulur.⁴⁰ Her iki hücre tipi de ortak fenotip ve fonksiyonlara sahiptir ve her ikisi de T hücre reseptörüne gereksinim duyar.⁴¹

Bu iki hücre grubundan nTreg’ler, immünite ve tolerans arasında bir denge kurarak

vücudu otoimmün hastalıklardan ve ilişkili durumlardan korurlar. Bu hücreler hücre çoğalmasını, proenflamatuar sitokin ve antikor oluşumunu inhibe eder ve hafıza T hücrelerini baskırlar. İn vitro ortamda nTreg’lerin bu anti-proliferatif etkilerinin doğrudan hücre-hücre ilişkisi ile ilgili olduğu ve herhangi bir sitokin salınımına gereksinim duymadığı bulunmuştur.^{31,42} Ancak bu inhibisyonu gerçekleştirmek üzere granzim B bağımlı süpresif bir yolak da tanımlanmıştır.⁴³ Periferdeki “naive” T hücrelerinden üretilen aTreg hücrelerinin indüksiyonu için T hücre reseptör stimülasyonu, CD28 molekül sinyalizasyonu ve IL-2 ve TGF- β gibi özgül sitokinler gerekir.³¹ FOXP3’ün ex-vivo retroviral gen transferi periferik “naive” CD25⁻CD45RO⁻CD4⁺ T hücrelerini fenotipik olarak nTreg’e benzer hücrelere çevirir.⁴⁴ Spesifik antijenlerle T hücre reseptörünün uyarılması sonucu bu hücreler çoğalamaz ve fonksiyonel olarak anerjik olurlar. Ayrıca bu uyarı sonrası yüzeylerinde CTLA-4, GITR, CD25 ve CD103 gibi spesifik Treg moleküllerini eksprese ederler. Treg’lerin baskılayıcı özellikleri için antijenik uyarı gereklidir. Ancak bir kez Treg hücreleri aktive olduktan sonra immün yanıtların baskılanması antijenden bağımsız olarak ilerler.³¹ Adaptif Treg’lerin TGF- β aracılıklı sinyal yolağı indüksiyonu çok önemlidir. Treg hücreleri yüzeylerinde TGF- β ve TGF-BII reseptörünü eksprese ederler ve bu moleküllere bağlanma aTreg hücrelerinde anerjik duruma yol açar.³¹

CD4⁺ Th hücrelerinin Treg veya Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan sitokin TGF- β ’dır. Karşılammış TGF- β uyarısı FOXP3 ekspresyonunu artırarak Treg oluşumuna ve immünregülasyonuna yol açar. Ancak inflamasyon sitokini olan IL-6 da ortamda varsa TGF- β “naive” Th hücrelerini Th17 yönünde farklılaştırır.⁴⁵ Ayrıca IL-6, FOXP3 oluşumunu ve Treg farklılaşmasını inhibe eder. Bu durum Treg’lerin fonksiyonel kapasitesini azaltarak Th17 hücrelerinin etkilerine aracılık eder.²⁴ Bu gözlemler Treg’ler ile Th17 arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Th17 ile Treg’ler arasındaki karşılıklı etkileşim CD4⁺ T lenfosit aktivasyonunun değişik düzeylerinde kendini gösterir. Th yollarının düzenlenmesinde yer alan düzenleyici faktörlere bakıldığında Treg’ler ile Th17 arasındaki etkileşimin devam ettiği görülür. Th17 yolağının temel transkripsiyon faktörü olan ROR γ t’nin

Treg'ler için çok önemli olan FOXP3'ü inhibe ettiği bilinmektedir.²⁴

İmmün sistem içerisinde düzenleyici ve baskılayıcı özellikleri olan Treg'lerin GN gelişimindeki rolüne ilişkin çalışmalarda son yıllarda artış gözlenmektedir. 2005 yılında Wolf ve arkadaşlarının⁴⁶ yaptıkları çalışmada fare modelinde deneysel olarak geliştirilen anti-glomerüler bazal membran GN'sinde Treg'lerin rolü araştırılmıştır. Anti-GBM tavşan serumu verilen hayvanlar iki gruba ayrılarak bir gruba CD4+CD25+T hücre (Treg) diğer gruba ise CD4+CD25-T hücre verilmiştir. Treg verilen grupta hem glomerüler hasar hem de CD4+ T hücre, CD8+ T hücre ve makrofaj infiltrasyonu azalmıştır. Aynı zamanda Treg verilen grupta böbrek dokusunda IFN- γ , TNF- α , and TGF- β 1 mRNA'larına daha az düzeyde rastlanmıştır. Bu çalışma Treg'lerin anti-glomerüler bazal membran GN'sinin kuvvetli baskılayıcıları olduğu ve hastalığın tedavisinde terapötik bir değer oluşturulabileceği görüşünü getirmektedir. Glomerülonefrit gelişiminde Treg'lerin rolünün yanısıra Th17 hücreleri ile ilişkilerinin de araştırıldığı çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. Lin ve arkadaşlarının⁴⁷ çalışmalarında IgA nefropatili 63 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda her iki hücre tipine ait transkripsiyon faktörleri (FOXP3 ve ROR γ t) ve sitokinler araştırılmıştır. İmmünohistokimyasal boyama ile IL-17A'nın ve FOXP3'ün renal ekspresyonuna bakılmıştır. Kontrol grubuna göre hastalarda Th17 sıklığının arttığı ve Treg/Th17 oranının azaldığı bulunmuştur. Düzenleyici T hücrelerinin rolü lupus nefritinde de araştırılmıştır. Edelbauer ve arkadaşlarının⁴⁸ yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollerle lupus nefriti hastalarının periferik T hücre alt tipleri akım sitometrisi ile araştırılmıştır. Aktif lupus nefriti olan hastalarda, CD4+ FOXP3+ T hücreleri (Treg) ve serum TFG- β düzeyleri azalmıştır. Aynı zamanda bu hücreler SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) skoru ile ters ilişkilidir. Diğer taraftan IL-17 ve IL-23 ile SLEDAI skoru pozitif yönde ilişkilidir. Bu yönde yapılan diğer çalışmalarda da lupus nefriti gelişen hastalarda Th17/Treg dengesinin bozulduğu belirlenmiştir. Xing ve arkadaşlarının⁴⁹ çalışmasında lupus nefriti gelişen hastalarda FOXP3 ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha az olduğu bildirilmiştir. Düzenleyici T hücreleri, Th17

hücreleri dışında Th1 yanıtını da baskı altında tutmaktadır. Kresentik GN geliştirilen murine deney modelinde Treg depleasyonu geliştirilen farelerde Th17 yanıtı artmaksızın, sistemik ve renal IFN-gamma ekspresyonunun ve IFN-gamma üreten Th1 hücrelerinin enflamasyon alanında toplanmasının arttığı gözlenmiştir.⁵⁰ Düzenleyici T hücrelerinin GN baskılayıcı özellikleri olması nedeni ile bu tür hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği düşüncesini uyandırmıştır. Örneğin Miyasato ve arkadaşlarının⁵¹ çalışmasında deneysel mezanjiyoproliferatif GN geliştirilen sıçanların bir grubuna bir Treg aktivatörü olan CD28 monoklonal antikoru, diğer grubu da salin verilmiştir. CD28SA verilen sıçanlarda glomerüldeki Treg infiltrasyonu ve IL-10 mRNA'sı artmıştır. Bu grupta mezanjiyal hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks genişlemesi daha az olmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak hem deneysel hayvan çalışmalarında hem de insan çalışmalarında Th17 ve Treg hücrelerinin rolüne ilişkin çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan elde edilecek yeni bilgiler bu iki T hücre alt tipinin fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır. Aynı zamanda bu iki hücre tipinin GN patogenezindeki rolünün anlaşılması, gelecekte bu hastalıklara yönelik olarak geliştirilecek tedavilerde önemli kilometre taşlarını oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
2. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int* 2010; 77: 1070-1075.
3. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup. *Nat Immunol* 2010; 11: 36-40.
4. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 2593-2603.
5. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 556-567.
6. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010; 207: 291-297.

7. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888-898.
8. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-748.
9. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198: 1951-1957.
10. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 566-573.
11. Van Kooten C, Boonstra JG, Paape ME, et al. Interleukin-17 activates human renal epithelial cells in vitro and is expressed during renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1526-1534.
12. Dong X, Bachman LA, Miller MN, et al. Dendritic cells facilitate accumulation of IL-17 T cells in the kidney following acute renal obstruction. *Kidney Int* 2008; 74: 1294-1309.
13. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 969-979.
14. Ooi JD, Phoon RK, Holdsworth SR, Kitching AR. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 980-989.
15. Phoon RK, Kitching AR, Odobasic D, Jones LK, Semple TJ, Holdsworth SR. T-bet deficiency attenuates renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 477-485.
16. Steinmetz OM, Turner JE, Paust HJ, et al. CXCR3 mediates renal Th1 and Th17 immune response in murine lupus nephritis. *J Immunol* 2009; 183: 4693-4704.
17. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, et al. CCR6 recruits regulatory T cells and Th17 cells to the kidney in glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 974-985.
18. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol* 2008; 181: 8761-8766.
19. Zhao XF, Pan HF, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 81-85.
20. Wang Y, Ito S, Chino Y, et al. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 1-10.
21. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2209-2217.
22. Kitching AR, Turner AL, Semple T, et al. Experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a protective role for IFN-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1764-1774.
23. Summers SA, Steinmetz OM, Li M, et al. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2518-2524.
24. Ooi JD, Kitching AR, Holdsworth SR. T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis. *Nephrology* 2010; 15: 513-521.
25. Abdulhad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2196-2205.
26. Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Akiyama K. Cytokine production profile of CD4+ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149 (Suppl 1): 61-65.
27. Abdulhad WH, Lamphrecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 236.
28. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Increased urinary excretion of interleukin-17 in nephrotic patients. *Nephron* 2002; 91: 243-249.
29. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-17 stimulates the release of pro-inflammatory cytokines by blood monocytes in patients with IgA nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 164-171.
30. Malley R, Srivastava A, Lipsitch M, et al. Antibody-independent, interleukin-17A-mediated, cross-serotype immunity to pneumococci in mice immunized intranasally with the cell wall polysaccharide. *Infect Immun* 2006; 74: 2187-2195.
31. Dummer CD, Carpio VN, Gonçalves LF, Manfro RC, Veronese FV. FOXP3+ regulatory T cells: from suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. *Transpl Immunol* 2012; 26: 1-10.
32. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4- naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998; 10: 1969-1980.
33. López-Hoyos M, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, Marin MJ, González-Martin V, Arias M. Regulatory T cells in renal transplantation and modulation by immunosuppression. *Transplantation* 2009; 88: S31-39.
34. Fontenot J, Rudensky A. A well-adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005; 6: 331-337.
35. Fehévari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25+CD4+regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 203-208.
36. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
37. Bennet CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
38. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982; 100: 731-737.

39. 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: 430-435.
40. Zheng SG, Wang JH, Grfay JD, Soucier H, Horwitz DA. Natural and induced CD4+CD25+ cells educate CD4+CD25- cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF- β , and IL-10. *J Immunol* 2004; 172: 5213-5221.
41. Curotto de Lafaille JJ. Natural and adaptive Foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30: 626-635.
42. Shewach EM. Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193: 41-46.
43. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Saakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells involves a granzyme-B dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005; 174: 1783-1786.
44. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 14: 85-89.
45. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T (H) 17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function. *Nature* 2008; 453: 236-240.
46. Wolf D, Hocegger K, Wolf AM, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1360-1370.
47. Lin FJ, Jiang GR, Shan JP, Zhu C, Zou J, Wu XR. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 221-229.
48. Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, et al. Activity of childhood lupus nephritis is linked to altered T cell and cytokine homeostasis. *J Clin Immunol* 2012; 32: 477-487.
49. Xing Q, Wang B, Su H, Cui J, Li J. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 949-958.
50. Paust HJ, Ostmann A, Erhardt A, et al. Regulatory T cells control the Th1 immune response in murine crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2011; 80: 154-164.
51. Miyasato K, Takabatake Y, Kaimori J, et al. CD28 superagonist-induced regulatory T cell expansion ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 50-57.