UPPSALA
UNIVERSITET

CD23 och dess påverkan på allergier

Marzieh Shirali

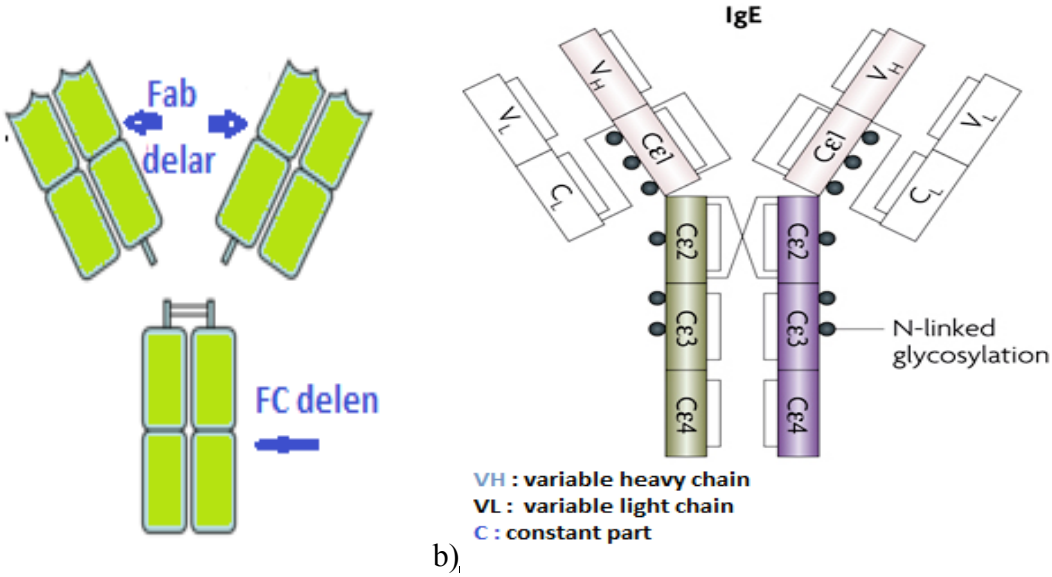
Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2011
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

CD23 är en lågaffinitetreceptor för IgE. Den finns på ytan av olika celler, till exempel på B-celler, T-celler, makrofager/monocyter, neutrophiler, eosinofiler och epitelceller. CD23 har olika funktioner i olika celler. CD23 uppreglerar IgE i B-celler, hjälper monocyter så att de blir aktiverade och sedan producerar pro-inflamatoriska förmedlare. CD23 hjälper IgE och allergen att trancytoseras snabbare genom epitelceller. CD23 kan vara både membranbundet eller fri. Membranbundet CD23 kan både öka och minskar produktion av IgE. Fritt CD23 ökar däremot indirekt IgE-produktionen. Det beror på att det har en mindre benägenhet att binda sig till IgE än membranbundet CD23. CD23 har olika ligander till exampel CD21. CD21 är viktig för IgE-reglering. CD11b och CD11c, som finns på ytan av makrofager, inducerar transkription faktorn NFκB. Detta leder till utsöndring av chemokiner. Dessa är makrofagers inflammatoriska proteiner (MIP). Aktivering av CD23 kan leda till allergiska och inflammatoriska reaktioner. Användingen av monoklonala antikroppar mot CD23 (anti-CD23) kan vara ett bra medel mot allergiska och inflammatoriska sjukdomar.

Inledning

IgE har två receptorer som kallas högaffinitetsreceptor (FcεRI) och lågaffinitetsreceptor (FcεRII). IgE består av en variabel del (=fab/fragment antigen binding) och en konstant del (Fc). IgE kan binda sig med Fab-delen, då bildas en komplex struktur. Komplexet binder sig sedan till Fc-receptorn med Fc-delen (Zhang *et al*. 2007). Fc receptorer binds inte direkt till antigener. De binds till Fc-delen av antikropparna (IgG, IgD, IgA, IgM och IgE) (Fig.1a) (Daeron *et al*. 1997). CD23 har en låg affinitet Fc- receptor for IgE (Ludin *et al*. 1987, Suter *et al*. 1987). CD23 (FcεRII) är en transmembran typ II, Fc (Fragment Crystallizable) receptor, d.v.s. den har en cytoplamatisk N-terminal och en extracellulär C-terminal (Rosenwasser *et al*. 2011, Kijimoto *et al.* 2001). IgE kan också binda sig till en annan Fc-receptor som kallas högaffinitetsreceptor (FcεRI). Bindingsplatserna i IgE för FCεRII och FCεR1 är olika men de både bindningsplatserna ligger i Cε-domänen (Fig.1b) (Rosenwasser *et al.* 2011).

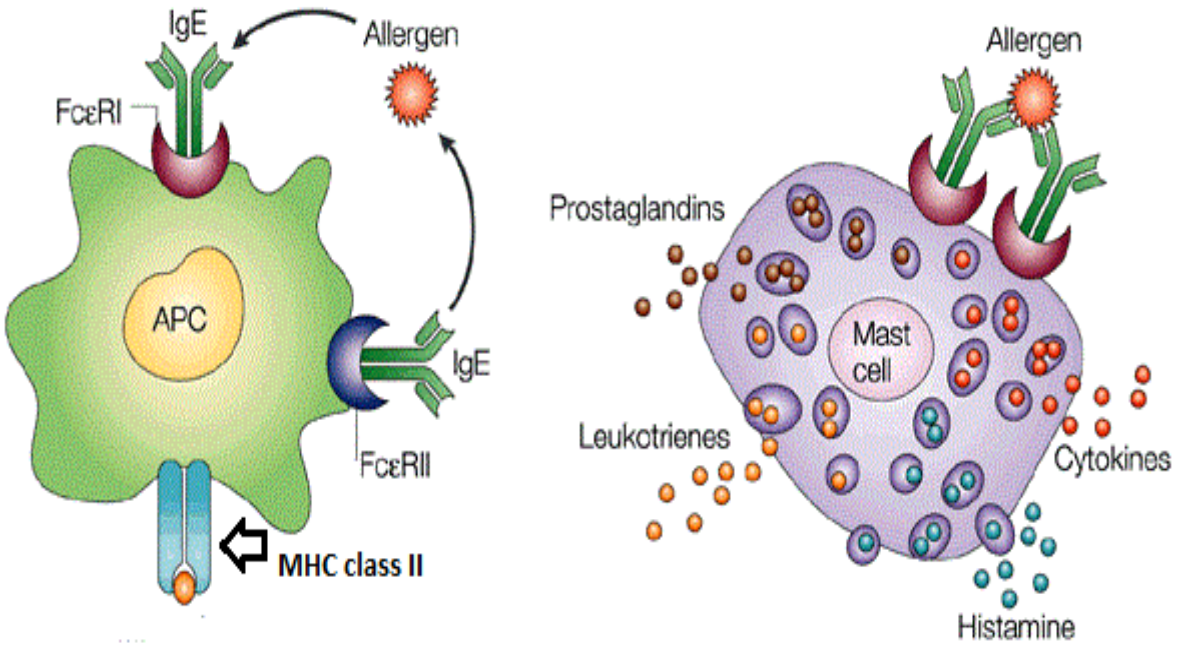


Figur 1a) Figuren visar FC delen av IgE som binds till två FC receptorer, FCεRII och FcεRI. b) Figuren visar Cε domänen i IgE som binds till både FcεRI och FCεRII. Figuren är modifierad efter Rosenwasser *et al.*(2011).

FcεRI-receptorer finns på langerhansceller, mastceller och basofiler. Högaffinitetsreceptor består av en α kedjan, fyra transmembrana β kedjor och två likadana disulfid-kopplade γ kedjor. α kedjan består av två liknande extracellulärara Ig-domäner som binder till IgE, en transmembran domän och en cytoplasmisk svans som saknar signal transduktion motiver. β och γ kedjor har inga roller i IgE bindning. De har istället en tyrosin-bas aktiverande motiv i deras långa cytoplasmiska svans. Fosforylering av tyrosin driver aktivering av celler (Molfetta *et al.* 2010). Högaffinitetsreceptorn binder till IgE molekylen med affinitet av 10^{-9}-10^{-10} M (Rosenwasser *et al.* 2011).

När en IgE binds till FcεRI på mastceller eller basofiler, kommer multivalenta antigener (multivalenta betyder att de har flera olika möjligheter att binda sig till) att fortsätta binda sig till IgE. Resultatet of denna bindning blir att receptorer kommer att kopplas ihop. Då blir mastceller och basofilceller aktiverade. Aktiveringen startas då flera FcεRI-receptorer kopplas

ihop. Mastceller kommer då att utsöndra histamin och arachidonsubstanser. Dessa är orsaken till allergin och inflammationen (Fig.2) (Metzger *et al.* 1992). Fria FcεRI (sFcεRI) produceras efter korsbindning av FcεRI med IgE. sFcεRI kan binda sig till Fc delen av fria IgE receptorer. De kan också binda sig till membranbundna IgE som finns på B celler. Bindning av fria FcεRI till Fc delen av IgE, inhibera IgE att binda sig till FcεRI och på så sätt minskar de allergiska reaktioner (Platzer *et al*. 2011) .



Figur 2. Figuren visar att en allergen binder ihop två IgE antikroppar och då aktiveras mastceller. Dessa utsöndrar då histamin, cytokin, leukotriener och prostaglandiner. Figuren är modifierad efter Metzger *et al.*(1992).

CD23 finns på ytan av monocyter, B-celler, folikullära dendritiska celler, langerhansceller, eosinofiler, epitelceller och trombocyter (Gould *et al.* 2008, Sutton *et al.* 2008). CD23 har en rund och lång extracellulär C-terminal som liknar C-typ lektin. Den har också en stjälk. Stjälken följs med en liten extracellulär sekvens, en så kallade hydrofobisk membranomsluten del och en kort intracytoplasmatisk N-terminal (Achyra *et al*. 2010). Lågaffinitetsreceptorn binder till IgE antigen med en affinitet av 10^8 M^{-1} och till enstaka IgE med en affinitet av 10^7 M^{-1} (Rosenwasser *et al.* 2011).

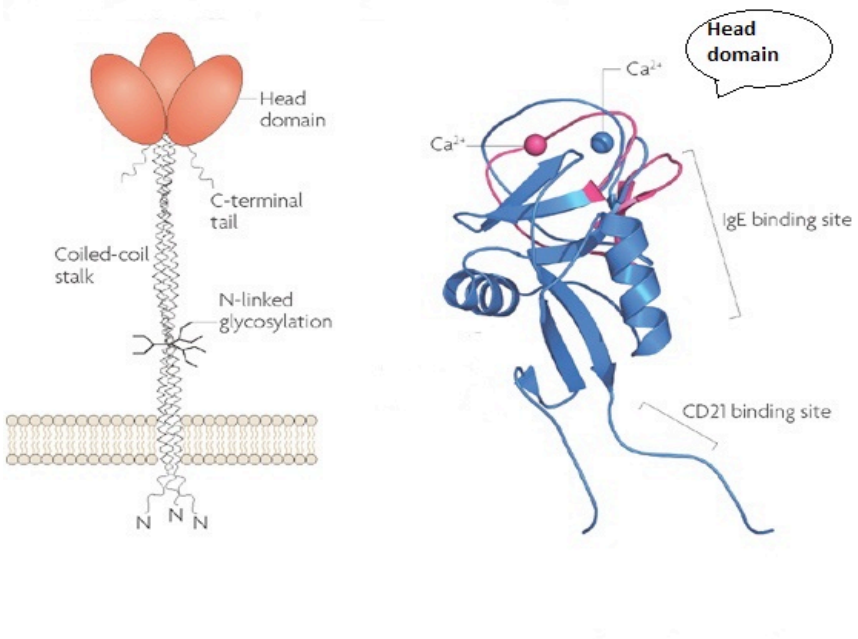
Jämfört med andra Fc-receptorer, som liknar immunoglobuliner, är CD23 en C-typ lectinreceptor (Rosenwasser *et al*. 2011). CD23 kan finnas som membranbundet glykoprotein eller lösligt protein (Acharya *et al*. 2010). FcεRIs produktionen ändras inte om IgE är närvarande eller frånvarande men membranbundet 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. Fri CD23 ökar indirekt IgE-produktionen. De har mindre benägenhet att binda sig till IgE än membranbundet CD23 (Cheng *et al*. 2010, Conner *et al*. 2005). CD23 förekommer i två olika former: FcεRIIa och FcεRIIb. De kodas av två olika gener. Produkten av deras gener visar, att de utnyttjar olika transkriptionsinitieringslägen och alternativ RNA-klyvning. Deras C-terminaler, som är extracellulära, är likadana men deras N-terminaler, som ligger på cytoplasman, är olika.

FcεRIIa finns bara i B-celler. FcεRIIb kan finnas i olika celltyper som t. ex. B-celler, T-celler, monocyter och eosinofiler. FcεRIIb är de receptorer som är aktiva i effektorfasen vid allergiska och parasitiska sjukdomar. FcεRIIa har en viktig funktion vid B-cell-differentieringen (Yokota *et al*. 1988). I denna uppsats ska jag försöka gå mer in i detaljer på CD23. Jag ska skriva mer om strukturen och funktionen hos CD23. Jag ska också förklara CD23 relaterade sjukdomar och alternativt behandling för dessa sjukdomar.

CD23s struktur

CD23 är en typ-II transmembranglykoprotein. Molekylvikten av CD23 är 45kDa men efter klyvningen av det membranbundna CD23 minskar molekylärvikten av den fria CD23 till 37kDa. CD23 har en rund och lång extracellulär C-terminal. Den har också en stjälk som bär flera återkommande leucin zipprar. Leucin zipprar är viktiga vid en oligomerisation. Stjälken fortsätter med extracellulära sekvenser, en så kallad hydrofobisk membrananslutning och korta intracytoplasmatiska N-terminaler (Fig.3a). CD23 har en kalciumberoende lektindomän i C- terminalens extracellulära ända. Lektindelen innehåller en bindningsplats för IgE och sträcker sig från cystein163 till cystein282. Detta område innehåller fyra bevarade cysteiner och även två delvis bevarade cysteiner. Cystein163 och cystein282 kodar all information som behövs för att ge CD23 en sådan struktur att den kan bindas till IgE. Det finns även två sulfidbindningar i CD23-delen som binder sig till IgE. Bindningen av CD23 till IgE och CD21 är kalciumberoende (Fig.3b). Selektin är en bindningsmolekyl som hjälper lektin motiv att bindas till kolhydrater i kalcium. Den känns igen av CD23 på sin ligand och förhindrar att CD23 binds till CD21 eller IgE. Det finns trippelsättning av aminosyror som känner igen integrin-receptorerna i karboxyl-terminalen av CD23 (Zhang *et al*. 2007, Acharya *et al*. 2010, Boneffoy *et al*. 1997, Gould *et al*. 2008).

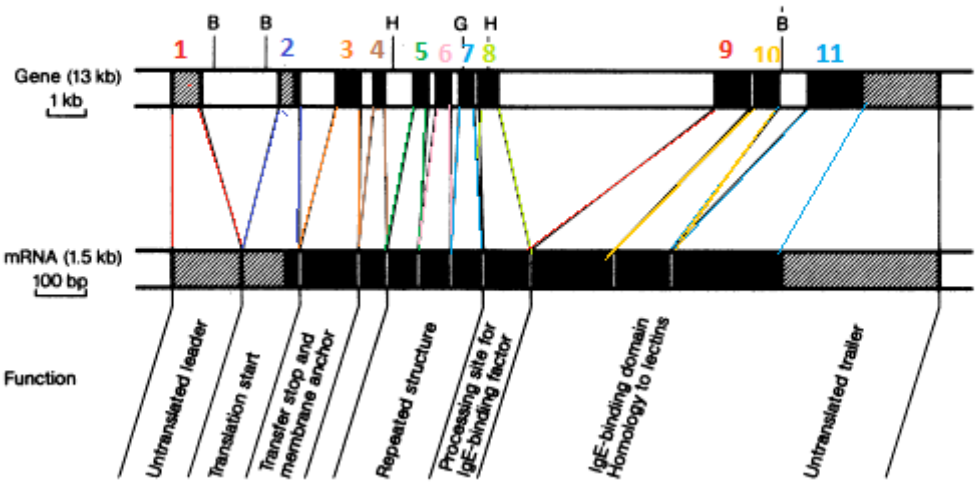


a) b)

Figur 3 a) Figuren visar CD23 membranbundna struktur b) Figuren visar IgE, CD21 och Ca^{2+} bindningsställen. Figuren är modifierad efter Gould *et al.*(2008).

CD23 genen

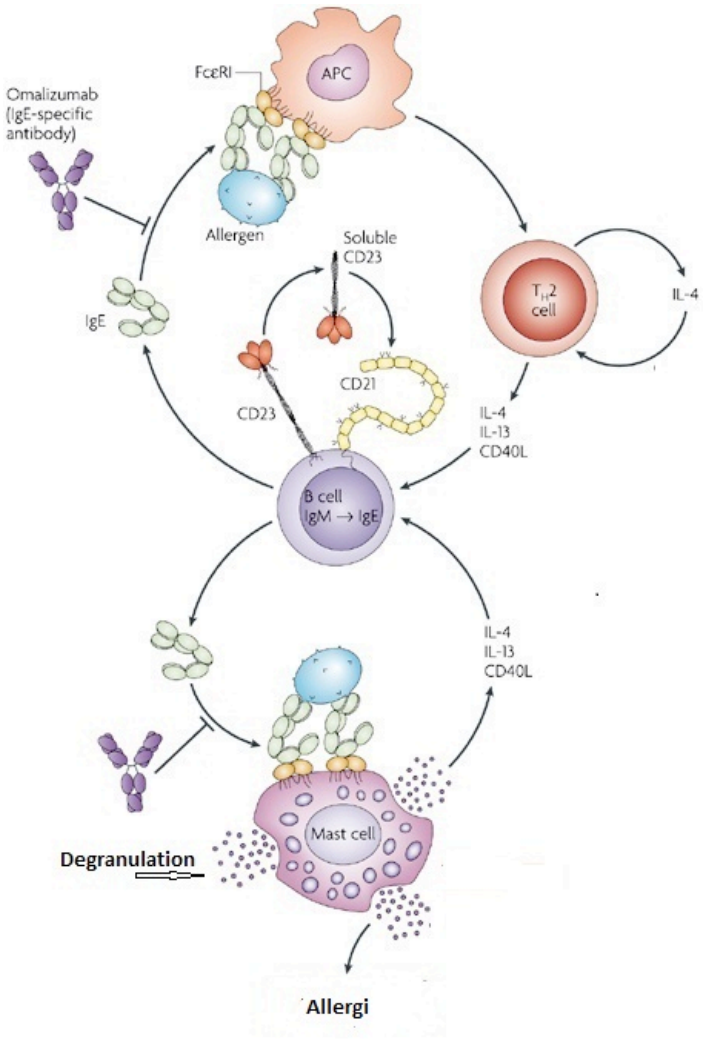
Kromosom 19 hos människor innehåller genen som kodar för CD23 (Wendel-Hansen *et al*. 1990). CD23 består av 11 exoner. CD23-genen kan vara maximalt 13kb. Början av exon 1 innehåller 128 baspar av otranslaterade sekvenser utan någon AUG-kod. Tranlationen startar i exon 2 och i de första 7 aminosyrorna som finns i denna exon. Exon 3 kodar för membranankare. Innan denna kommer en bassekvens som kan användas som stop-transfersekvens. Exon 4 till 8 har inga funktioner medan exon 5, 6 och 7 är morfologiskt lika. Alla de tre exonerna (5, 6 och 7) består av 63 nukleotider. Vid en jämförelse mellan nukleotiderna av de tre exoner ser man att de är till 52-59% identiska. Exon 5, 6 och 7 slutar med tre likadana aminosyror som är Lys-Ser-Gln. Exon 9, 10 och 11 är separerade från alla andra exoner med hjälp av en intron (Fig.4). Dessa tre exonerna kodar för ett område i CD23 som är homologt med flera lektiner och de har ett område där de kan binda sig till IgE. Exon 11 har dessutom stopkodoner och 348 baspar som har inaktiva 3´-svansar. 3´-svansar har polyadenylation och signal AATAA. I 5´-änden kan tre ändar hittas men bara två av dem är initieringspunkter för transkription. I 5´-svansen som ligger i -550 positionen finns två TATA boxar. En av dessa ligger 30 baspar uppströms kapen. Dessutom finns en CCAAT box som ligger mellan -136 och -132. Intron 1 som ligger i 5´-ändan har 188 baspar och består av omvänt återkommande sekvenser som flankerar CD23 promtorsgenen (Sutter *et al.* 1987).



Figur 4. Figuren visar CD23 genen. Den visar också var alla exoner och introner ligger. Figuren är modifierad efter Sutter *et al.* (1987).

Sambandet mellan CD23 och allergi

Hur allvarlig en allergisk sjukdom är beror på koncentrationen av IgE. CD23 kan påverka allergin. CD23, som finns på B-celler, binds till det fria IgE som finns i blodplasman. Detta gör att IgE utsätts för antigener efter de första 5-8 dagarna. Då blir antigenerna lätt fångade och utsätts för påverkan av B-celler. Bindningen av IgE till CD23 minskar mängden av IgE i blodplasman. Vid en allergisk reaktion måste mastceller bindas till IgE för att bli aktiverade och utsöndra granulainnehållet. När IgE binds till CD23 kommer koncentrationen av IgE att sjunka i blodplasman och därmed minskar sannolikheten för att IgE binds till mastceller. I frånvaro av B-celler och blockerande CD23 kommer mängden av IgE att bli ungefär dubbel så stor och responsen (allergiska reaktionen) större (Cheng, 2010). De fria CD23 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. Den fria CD23 kan nu bindas 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 i blodplasman. Det gör att mera IgE kan bindas till mastceller. Då sker det en allergisk reaktion (Fig.5) (Gould *et al*. 2008).



Figur 5. Figuren visar hur produktionen av IL-4, IL13 och CD40L leder till en allergisk reaktion. Figuren är modifierad efter Gould *et al.*(2008).

Hur B-celler reglerar IgE produktionen

CD23 visas av B-celler som har blivit stimulerade. Membranbundna CD23 binds till antigen-IgE komplex och kommer i kontakt med $CD4^+$ T celler. De ökar borttagningen av IgE immunkomplexet i blodplasman, antikroppernas respons, produktionen av fri IgE och förhindrar produktionen av membranbundet IgE. De kan dessutom hjälpa till med att transportera IgE genom epitelceller. B-celler kan också utsöndra CD23. Fri CD23 startar B-cellernas förökning och sätter igång celldöden (Veneri *et al.* 2011).

Folikulära B-celler visar IgE/Ag-komplexet för T-celler. IgE/Ag-komplexet binds till CD23 som finns på B-celler och går in i vita pulpan genom Marginalzonen i mjälten. Sedan flyttar det sig till folikulära B-celler. Antigenen (utan IgE bindning) stannar kvar i Marginalzonen. Anledning till detta är att B-cellerna i Marginalzonen bildar mer CD21 än CD23. Folikulära

B-celler har mer CD23 som kan bindas till IgE/Ag och för den snabbare fram till T-celler. Detta leder till en ökning av IgE-produktionen (Hjelm *et al*. 2008).

B cell receptorerna och Toll-lika receptorerna 2,3,4,6 och 9 stimulerar och aktiverar nedregleringen av CD23 från B-cellernas yta. Bland alla receptorer som nämndes, kan TlR4 bara stimulera intieringen av transkription och leda till produktion av fri CD23. LPS (Lipopolysaccharides) kan både starta en reaktion och producera IgE indirekt med hjälp av matrix metaloprotease 9 (MMP9) som produceras bara av typ 1 transitionala B-celler. MMP9 klyver CD23- stjälken och höjer på så sätt antalet fria CD23 i blodet. Ökning av fri CD23 ökar IgE-produktionen (Jaksson, 2009).

CD23 och dess roll i Monocyter/makrofager

CD23 finns bland annat på ytan av monocyter/makrofager. CD23 spelar en stor roll i fagocysteringen i monocyter. Stimulering av makrofager sker genom att CD23 ökar den intracellulära cAMP-nivån, och inducerar NO, TNFα, IL-10 och aktiverar transkriptionsfaktorn NFκB (Chan *et al*. 2010). CD23a förmedlar absorption av fria IgE-komplex. CD23b förmedlar fagocytering av partiklar som har blivit täckta med IgE-antikroppar och på så sätt har den en roll för att skydda kroppen mot parasitiska sjukdomar och inflammatoriska reaktioner (Boneffoy *et al*. 1997). CD11b och CD11c är två integriner (adhesionreceptorer) som finns på ytan av monocyter. Fria CD23 är ligander för CD11b och CD11c. Bindning av CD11b och CD11c med fri CD23 inducerar transkriptionsfaktorn NFκB och leder till utsöndring av IL-8 och makrofagers inflammatoriska proteiner (MIP) som heter MIP-α och MIP-β (Rezzonico *et al*. 2001).

CD23 stimulerar förökning av T-celler

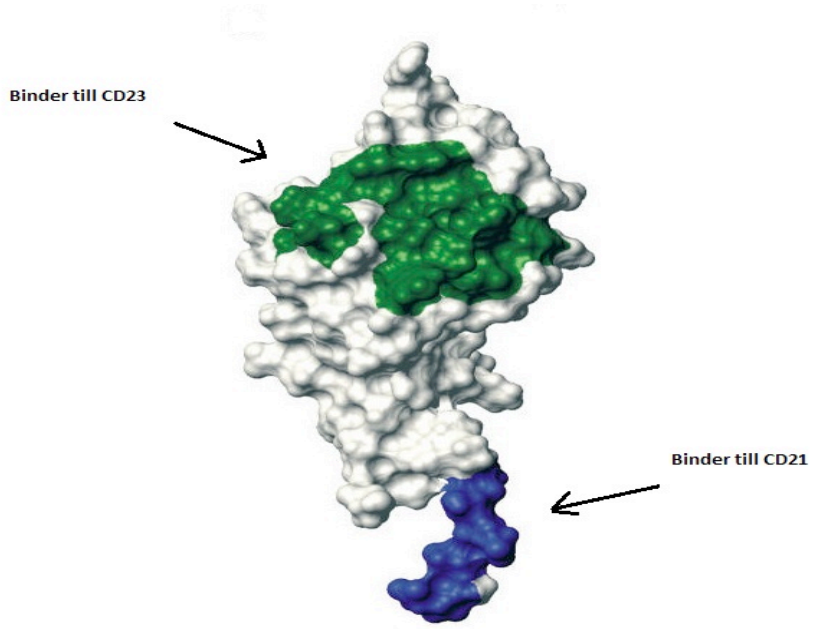
CD23 finns i 10-15% av T-cellerna i tonsillerna men inte i perifera blodceller. T-cellerna i tonsillerna kan aktiveras med PHA (phytohaemagglutinin), TPA (12-O-tetradecanoylphorbol) och IL-4. T-celler kan föröka sig när det finns CD23 monoklonala antikroppar men detta har ingen effekt på perifera blodceller. PHA och TPA har olika effekter på CD23 av molekylär typ. CD23 molekyler som uttrycks med hjälp av TPA, väger 45-kDa. CD23 molekyler som uttrycks med hjälp av PHA, väger 42-kDa (Armitrage *et al*. 1989).
CD23 monoklonala antikroppar stimulerar förökningen av T-celler när det finns interlukin-2 (IL-2), PHA, TPA och IL-4. Denna effekt kan förhindras med hjälp av anti-CD23 och IgE (Tanzer *et al*. 1991).

Aktivering av B celler

Aktivering av monocyter och B-celler sker genom CD23 på två helt olika sätt. ”Akt och fyn” är två proteiner som aktiverar B celler efter stimulering av CD23. Akt är en (serin/treonin) proteinkinas som har en viktig roll vid regleringen av cellernas förökning och överlevnad (Song *et al.* 2005). Fyn (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Fyn) är en medlem av src familjen av tyrosinkinas. Fyn har olika biologiska roller t. ex. vid signalering genom T-celler (Resh *et al*. 1998). Aktivering av fyn och akt sker bara i B-celler efter stimulering av CD23. Den sker inte i makrofager.

CD21 är en ligand för CD23

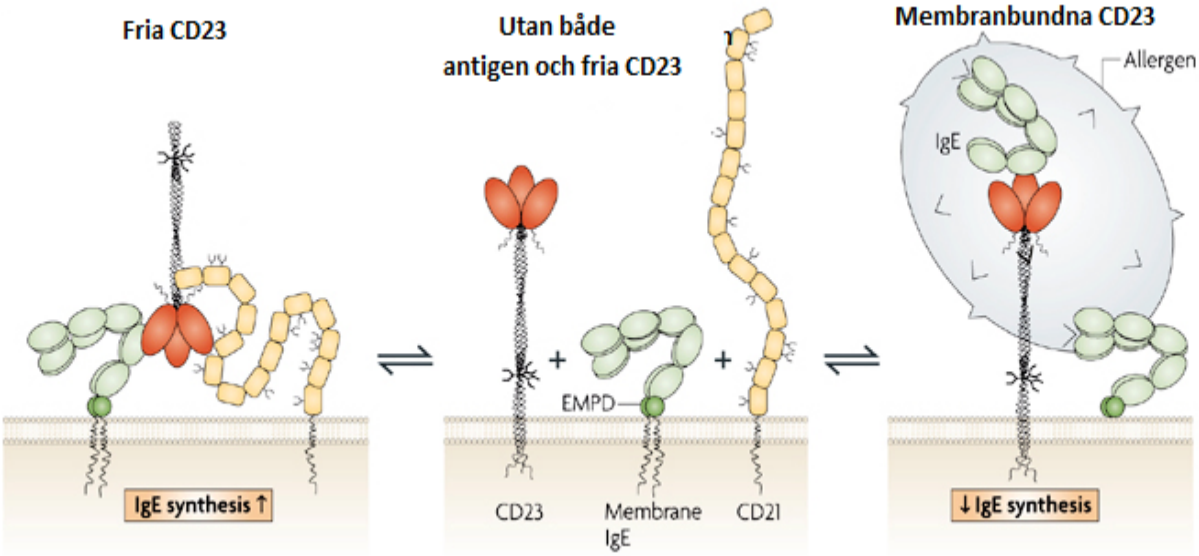
CD23 har olika ligander som kan kontrollera olika funktioner. Dessa ligander heter IgE, CD21, CD18/CD11c, CD18/CD11b och vinteronectina receptorer. CD21 är en complement receptor. Detta är en receptor för klyvning av C3 (C3dg/iC3b) och för EBV (Epstein-Barr-virus) (Fremeaux-Bacch *et al*. 1998, Aubry *et al*. 1992, Teriete *et al*. 2005). Av alla ligander är det bara CD21 som är viktig för IgE regleringen. CD21 och IgE binds till lektindomänen av CD23. CD23 har två olika bindningsplatser för IgE och CD21 (Fig.6). CD23 binds till Cε3 domänen. Sex delar av CD23 (som ligger i COOH terminalen) binds till CD21 och 23 andra kvarvarande delar gör att denna bindning blir starkare. CD21 består av 15-16 domäner som följs av en transmembran region och en intracytoplasmatisk domän (Fremeaux-Bacchi *et al.* 1998). CD23 binds till domänerna 1-2 med protein-proteininteraktion och till domänerna 5-8 med protein-karbohydratinteraktion. CD23 kan samtidigt bindas till CD21 och IgE. Då bildas ett komplex (Teriete *et al*. 2005).



Figur 6. Figuren visar två olika bindningsområden för CD21(blå) och IgE (grön) i CD23. Figuren är modifierad efter Teriete *et al*.(2005).

Uppreglering av IgE-produktionen

Innan B-celler omvandlas till plasmaceller har de både CD21 och IgE. När B-celler omvandlas till plasmaceller utsöndrar de IgE. Fria CD23 ökar IgE-produktionen när de binder ihop CD21 och IgE (Fig.7) (Gould *et al.* 2008).



Figur 7. Figuren visar att fri CD23 påverkar minskningen av IgE. Membranbundna CD23 påverkar bildningen av IgE. Figuren är modifierad efter Gould *et al.*(2008).

Återkoppling vid regleringen av IgE-produktionen

Membranbundna CD23 minskar produktionen av IgE. Korskopplingen av CD23 med hjälp av IgE, IgE-antigen komplexet eller anti-CD23 förhindrar B-cellsförökningen. Co-korskopplingen av CD23 gör att B-celler genomgår programmerad celldöd. När IgE binds till två lektindomäner i CD23 blir det mer stabilt och därmed är det mindre chans att det blir en proteolys. När IgE binds till CD23 minskar antalet IgE-antikroppar. Då blir det inte många IgE-antikroppar som kan korskopplas till CD21. Detta gör att IgE-produktionen blir mindre. Det blir en positiv återkoppling vid IgE-produktionen (Teriete *et al*. 2005).

CD23/CD21-bindningen leder till IgE produktion

För att en IgE-produktion skall ske måste en interaktion mellan T-celler och B-celler ske. CD23 orsakar att det blir en interaktion mellan T-celler och B-celler. CD23 binds till återkommande sekvenser (SCRs) 5-8 av CD21. SCRs 1-2 deltar också i interaktionen. Efter bindningen stimuleras CD21 och bildar epsilon germ-linje transkription med hjälp IL-4. Det

kan ha en synergisk effekt på bildningen av ε transkrip som framställs med hjälp av T-celler. Vid allergiska sjukdomar kommer CD23-bundna T-celler att bindas till CD21-bundna B-celler. CD23/CD21 bindningen leder till produktionen av IgE (Boneffoy *et al*. 1995).

Aktivering och differentiering av humana monocyter

Fri CD21, som cirkulerar i blodplasman, är en ligand till monocyter som framställer CD23. Fri CD21 aktiverar en L-argininbana av NO produktion. I monocyter, som har blivit stimulerade med IL-4, och som har CD23-receptor kommer fri CD21 att inducera ökningen av cGMP och produktionen av TNF-α och IL-6.

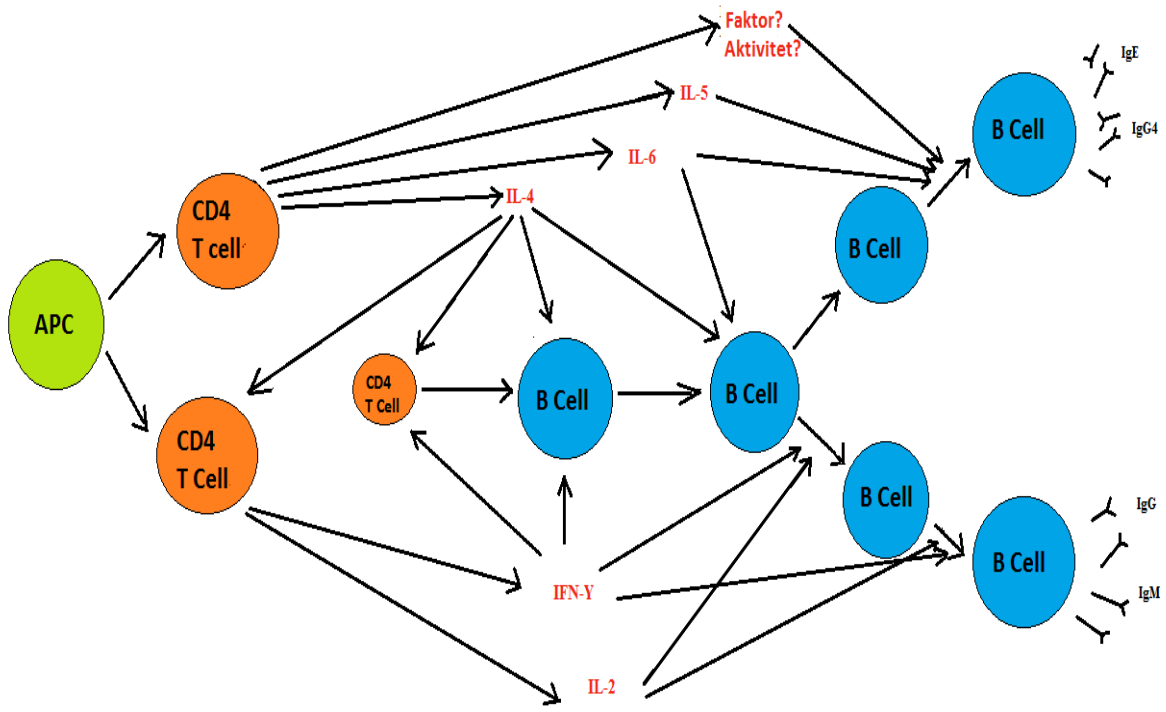
En studie visar att CD21 aktiverar L-arginin banan av NO (kväveoxid) produktionen. Fri CD21 aktiverar NO-produktionen genom att den ökar omvandling av L-arginin till L-citrullin och påverkar också den intracellulära mängden av inducerbart NOS i monocyter som bildar CD23. NO-proceduren hjälper de leukemiska myelomonocytiska cellerna så att de blir omvandlade till monocyter/makrofager (Fremeaux-Bacch *et al*. 1998).

Aktiveringen av NOS (kväveoxid syntas) i CD21 visade att NOS-enzymets aktivitet ökade och påverkade mängden av NOS i aktiverade monocyter. CD23 påverkar NOS-proceduren genom att transkriptionen av gener, som kodar för NOS i människans makrofager/monocyter, ökas. Aktivering av NF-KB och AP-1 inducerar transkriptionen av NOS och TNF-α (Boneffoy, 1997 och Fremeaux-Bacchi *et al*. 1998). CD21 kan föröka vissa receptorer, som t. ex. HLR-DR (Human leukocyte antigen) och CD40, och förminska bildning av andra receptorer som t. ex. CD14 i CD23 monocyter. CD21 startar CD23-signaltransduktionsproceduren och inducerar också utsöndringen av pro-inflammatoriska förmedlare med hjälp av monocyter. CD40 och HLR-DR ökar kontakten av monocyter med T-celler för att presentera antigener och kontakten mellan CD40-ligand av T-celler ska ökas. Detta resulterar i en ökad aktivitet av monocyternas cytokiner (Fremeaux-Bacchi *et al*. 1998).

Cytokiner påverkar IgE produktionen

CD23 finns på B-celler innan en isotypbyte sker. CD23 finns inte i vilande B-celler. CD23, som finns på B-celler och monocyter, ökar vid allergiska sjukdomar och associeras med hög IgE-nivå. IL-4 är ett cytokin som gör att mängden av CD23 ökar på B-celler och på B-celler som bär EBV-virus. CD23 både ökar och minskar produktionen av IgE genom isotypbyte och utsöndring av fri CD23 (Boneffoy *et al.* 1995). I B-celler, som bär på EBV-virus, utsöndras fri CD23 (immunoglobulin E– bindings faktor) som binds till IgE och reagerar med mAb (monoklonala antikroppar). Detta riktas mot CD23 och startar produktionen av IgE. IL-4 ökar mängden av CD23 i monocyter. Sedan utsöndras de ur cellen. Inducering av fria CD23 med hjälp av IL-4 kan indirekt aktivera T-celler och sen aktivera B-celler. Detta leder till IgE-produktion (Pene *et al*. 1989). IL-4 spelar också en stor roll vid IgE isotypbyte i B-lymfocyter. IL-4 spelar en mycket stor roll när IgE-produktionen stimuleras och vid ökningen av CD23 på epitelcellerna (Yu *et al*. 2001).

IFN-α, IFN-γ och PGE_2 (prostoglandin) blockerar bildningen av IL-4 och detta i sin tur gör att CD23 på B-celler minskar. IL-5 hjälper IL-4 att öka bildningen av IgE-produktionen. IL-5 ensamt har däremot ingen effekt på bildningen av IgE-produktionen. IL-2 hjälper B-celler att föröka sig och IL-6, som är involverad i den slutliga mängden, ökar IgE- produktionen då det finns IL-4. IL-4 hjälper till att producera IgE genom att den skapar en komplex växelverkan mellan B-celler, T-celler och monocyter (Fig.8) (Pene *et al*. 1989).

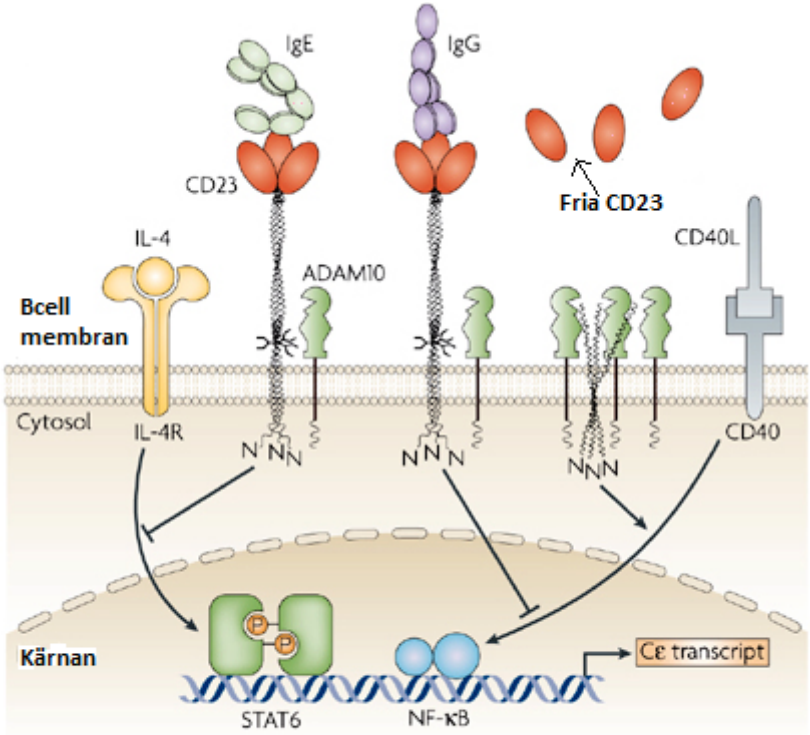


Figur 8. Figuren visar att olika cytokiner reglerar produktionen av olika antikroppar . Figuren är modifierad efter Pene *et al*.(1989).

Isotypbyte

IL-4, IL-13 och CD40-liganden leder till ett isotypbyte av IgE i B-celler. CD40 är en viktig faktor vid allergiska och inflammatoriska sjukdomar. Den finns på celler som presenterar antigener. Den binds till CD40L, som finns på T hjälpceller och påverkar B-cellerna att göra ett isotypbyte i IgE. CD40 påverkar NF-KB så att den binds till två platser i 5´, strax före AID-genen (Activation-Induced Deaminase**)** och leder till att en steril Cε germinal transkript bildas (Jabara *et al.* 2011). Dessutom leder den till att B-celler ökar mängden av CD23 för IgE. IL-4 och IL-13 är också faktorer som tillsammans startar ett isotypbyte. De bildar Cε germline transkription i B-celler. De startar bindningen av STAT6 (aktivering av transcriptional 6) till 5´ strax före AID-genen. STAT6 aktiveras och leder till en produktion av steril Cε germinal transkript (Geha *et al*. 2003). När IgE binds till CD23-membranet, kommer den att samverka med IgE isotypbytet genom att den interfererar med IL-4 och CD40. CD23, som finns på B-cellmembranet, är instabilt. Det låter ADAM10 klyva stjälken och utsöndra

fria CD23. Klyvningen av CD23 gör att IgE fortsätter att produceras utan något som helst problem. IgG binds till lektindomänen av CD23 och gör att den blir stabil och på så viss förhindrar att CD23 kommer att klyvas av ADAM10 (Fig.9) (Gould *et al.* 2008).



Figur 9. Figuren visar hur ett isotypbyte av CD23 förhindras. 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.

Sambandet mellan CD23 och artrit

Reumatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar lederna. En procent av jordens befolkning har denna sjukdom. Cytokiner som orsakar inflammatoriska sjukdomar, (som till exempel, IL-6, IL-1 och TNF-α) spelar en stor roll vid sjukdomutvecklingen. En studie visar, att när reumatisk artrit börjar, så ökar också antalet B-celler i lymfkörtlarna. B-celler är bärare av speciella CD23, CD21-hög, IgM-hög, IgD och CD1d-penotyper (Li *et al*. 2010). När ytliga CD23 blir aktiverade genom kopplingar produceras några inflammatoriska cytokiner som heter TNFα, IL-1, IL-6, H_2O_2 och kväveoxid syntas-2 (NOS2) modifierade NO. Detta sker genom NFkB- och AP-1-beroende mekanismer vid både Th1 (T-hjälpceller) och Th2. Dessutom orsakar den att fria CD23 aktiverar celler genom att det binds till CD11b/c som ligger på makrofager (Rambert *et al*. 2009). Anti-CD23 (antikropps-terapi) kan användas för

att kontrollera reumatisk artrit. Anti-CD23 blockerar interaktionen mellan CD23 och dess receptorer och leder till att celler som bär denna receptor inte bli aktiverade. Tre receptorer, som binds till CD23, är CD21, CD11b och CD11c. När CD23 binds till CD11b och CD11c kommer makrofager att bli aktiverade och producerar då Il-1, IL-6 och TNF-α. Om bindningen av CD23, som sammanbinder CD11b och CD11c stoppas, kan Anti-CD23 neutralisera cytokiner. Då CD23, som binds till CD21 stoppas, minskar den antigen-specifika IgE-produktion (Plater-zybber *et al*. 1995).

CD23 finns på ytan av plasmacell-leukemi

Plasmacell-leukemi (PCL) är en ovanlig typ av lymfoproliferativ störning. Detta är en variant av multipel myolom. Dessa celler bildar CD23, CD20 och CD138. Vilken roll CD23 har vid denna sjukdom är inte klart än. Uttrycket av CD23 är relaterad till en långsam prognos av sjukdomen. Användning av CD23 som finns hos en liten del av patienterna skulle troligen vara till hjälp vid läkningen av sjukdomen (Buda *et al.* 2010).

Sambandet mellan eosinofil antal och CD23 vid astma

Allergen använder euosinofiler vid astma-problem. Det finns ett samband mellan astmaallergen och antalet eusinfiler. Allergener, som är specifika för IgE, leder till att eusinofiler klyver molekyler. Eosinofiler skadar lungornas vävnad, begränsar luftströmmen och orsakar morfologisk oordning i de bronkitiska epitelierna. FcεRI och FcεRII (CD23) kan bindas till Eosinofiler. Då höjs mängden väteperoxid och tumörnekros. Dessa utsöndras av eusinofiler. CD23 kan påverka eusinofiler på olika sätt. De kan till exempel öka hastigheten då eusinofilerna rör sig genom venernas epitelceller och öka mängden av adhesion-molekylerna i de vita blodkropparnas funktions-associerade antigen1 (LFA-1 CD11a/ CD18), makrofag-antigen1 (Mac-1, CD11b/ CD18) och av mycket sent antigen1 (VLA-4, CD49d/ CD29) (Lantero *et al*. 2000).

Membranbundna enzymer, en bra terapi

Sheddase (membranbundna enzymer) till CD23 är ett bra medel då det gäller behandling av astma, allergiska sjukdomar och reumatisk artrit (Saftig *et al*. 2006).

Membranbundna enzymer, som skär bort CD23 från membranet och omvandlar det till en fri CD23, är ett bra medel vid kontroll av allergier och inflammationer. ADAM 10 (en disintegrin and metalloproteinase) är en proteas enzym med katalytisk aktivitet. Detta enzym katalyserar klyvningen av två separata peptider. Muterad ADAM10 kan inte katalysera klyvningar. Detta leder till en ökning av membranbundna CD23 (Lemieux *et al*. 2007).

Diskussion

En tredje del av människor från utvecklade länder lider av IgE-relaterade sjukdomar. Det finns olika strategier för att minska IgE-produktionen eller blockera bindningen av IgE till högaffinitetsreceptorn. Den nyaste strategin är att injicera humant Anti-IgE som är riktat mot Fc delen av IgE molekylen och är kopplat till högaffinitetsreceptorn. Detta kan bara minska IgE-FcεRI men den kan inte korskopplas med IgE som är redan bundet till mast-celler. Denna behandling kan inte heller kontrollera mängden av IgE produktion. CD23 är en molekyl som binds till IgE och kontrollerar IgE produktionen verkar vara ett bra mål för att blockera allergiska sjukdomar (Connard *et al.* 2007). CD23 är en lågaffinitetsreceptor för IgE. Denna receptor är en förmedlare av många IgE- relaterade immunitetsreaktioner genom att den binds till IgE immunkomplex och att den reglerar IgE-produktionen. CD23 kan också öka immunresponen genom att proinflammatoriska hjälpare från monocyter/makrofager, eosinofiler och neutrofiler stimuleras. Både membranbundet CD23 och fritt CD23 kan leda till allergiska reaktioner. Användingen av monoklonala antikroppar mot CD23 (anti-CD23) kan vara en bra terapi vid allergiska sjukdomar. Anti-CD23 påverkar CD23 eller fri CD23 och minskar allergen-inducerad cellförökning av T-cell toleransen. De kan blockera stimulerande signaler från APC till T-celler genom att de blockerar stimulerande molekyler, som ligger på ytan av celler t. ex. CD80, CD86 och MHC II. Blockeringen av dessa molekyler minskade ökningen och differentieringen av T-celler. Anti-CD23 kan också reducera produktionen av IL-1. Detta spelar en viktig roll vid inflammatoriska reaktioner. Att använda Anti-CD23 kan vara en lämplig behandling när det gäller allergiska och inflammatoriska sjukdomar (Rosenwasser *et al*. 2005).

Tack

Jag vill tacka min handledare Lage Cerenius för alla värdefulla kommentarer. Jag vill tacka min morbror abolghasem saraj, som spenderade en hel dag av sin semester och rättade min uppsats, Karl-Wilhelm Lundberg, som rättade min uppsats några gånger. Karl, jag är glad att det finns snälla människor som du på jorden. Människor som bryr sig om andra och gör att en omöjlig sak blir möjlig. Jag vill också tacka Jin Zhao för allt hans stöd och för att han lärde mig att vara stark och kämpa för min dröm.

Referenser

Acharya M, Borland G, MacLellan LM, Matheson J, Ozanne BW, Cushley W. 2010. CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. Clinical and Experimental Immunology **162**: 12–23.

Armitage RJ, Goff LK, Beverley PCL. 1989. Expression and functional role of CD23 on T cells. European Journal of Immunology **19**: 31-35.

Aubry J, Pochon S, Graber P, Jansen K, Bonnefoy J. 1992. CD21 is a ligand for CD23 and regulate IgE production. Nature **358**: 505-507.

Boneffoy JY, Lecoan ET, Hechoz S, Gauchat JF, Graber P, Aubry JP, JeanninP, Plater-Zyberk C. 1997. Structure and functions of CD23. International Reviews of Immunology **16**: 113-128.

Bonnefoy JY, Gauchat JF, Life P, Graber P, Aubery JP, Lecoanethenchoz S. 1995. Regulation of IgE synthesis by CD23/CD21 interaction. International Archives of Allergy and Immunology **107**: 40-42.

Buda G, Carulli G, Orciuolo E, Cannizzo E, Pelosini M, Galimberti S, Petrini M. 2010. CD23 expression in plasma cell leukaemia. British Journal of Hematology **150**: 724–725.

Chan M, Gigliotti N, Matangkasumbat P, Rosenwasser L. 2010. CD23-mediated cell signaling in human B cells differs from signaling in cells of the monocytic lineage. Clinical Immunology **137**: 330-360.

Cheng L, Wang Z, Locksley R. 2010. Murine B cells regulate serum IgE levels in a CD23-dependent manner. Journal of Immunology **185**: 5040-5047.

Conner ER, Saini SS. 2005. The immunoglobulin E receptor: Expression and regulation. Current Allergy and Asthma Reports **5**: 191-196.

Conrad DH, Ford JW, Sturgill JL, Gibb DR. 2007. CD23: An overlooked regulator of allergic disease. Current Allergy and Asthma Reports **7**: 331-337.

Daeron M. 1997. Fc receptor biology. Annual Reviews of Immunology **15**: 203–234.

Fremeaux-Bacchi V, Aubry J, Bonnefoy J, Kazatchkine M, Kolb J, Fischer E. 1998. Soluble CD21 induces activation and differentiation of human monocytes through binding to membrane CD23. European Journal of Immunology **28**: 4268-4274.

Geha R, Jabara H, Brodeur S. 2003. The regulation of immune-globulin E class-switch recombination. Nature Reviews of Immunology **3**: 721–732.

Gould HJ, Sutton BJ. 2008. IgE in allergy and asthma today. Nature Reviews of Immunology **8**: 205–217.

Hibbert R, Teriete P, Grundy G, Beavil R, Reljic R, Holers M, Hannan J, Sutton B, Gould H, McDonnell J. 2005. The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21. JEM **202**: 751–760.

Hjelm F, Karlsson M, Heyman B. 2008. A novel B cell-mediated transport of IgE-immune complexes to the follicle of the spleen. Journal Immunology **180**: 6604-6610.

Jabara H, Angelini F, Brodeur S, Geha R. 2011. Ligation of CD46 to CD40 inhibits CD40 signaling in B cells. International Immunology **23**: 215–221.

Jackson L, Cady CT, Cambier JC. 2009. TLR4-mediated signaling induces MMP9-dependent cleavage of B Cell surface CD23. Journal of Immunology **183**: 2585-2592.

Kijimoto OS. 2001. CD23 (the low-affinity IgE receptor) as a C-type lectin: a multidomain and multifunctional molecule. Cellular and Molecular Life Science **59**: 648-664.

Lantero S, Alessandri G, Spallarossa A, Scarso L, Rossi GA. 2000. Stimulation of eosinophil IgE low-affinity receptor leads to increased adhesion molecule expression and cell migration. European Respiration Journal **16**: 940-946.

Lecron JC, Tanzer J, Gombert J, Goubedelaforest P. 1991. Soluble CD23 displays T-cell growth enhancing activity. Immunology **74**:561-563.

Lemieux G, Blumenkron F, Yeung N, Zhou P, Williams J, Grammer A, Petrovich R, Lipsky P, Moss M, Werb Z. 2007. The low affinity IgE receptor (CD23) is cleaved by the metalloproteinase ADAM10. Journal of Biological Chemistry **282**: 14836–14844.

Ludin C, Hofstetter H, Sarfati M. 1987. Cloning and expression of the c DNA coding for a human lymphocyte IgE receptor. EMBO Journal **6**:109–114.

Li J, Kuzin I, Moshkan S, Proulx S, Xing L, Skrombolas D, Dunn R, Schwarz EM, Bottaro A. 2010. Expanded $CD23^{+}/CD21^{hi}$ B cells in inflamed lymph nodes are associated with the onset of inflammatory-erosive arthritis in TNF-transgenic mice and are targets of anti-CD20 therapy. Journal of Immunology **184**: 6142-6150.

Metzger H. 1992. The receptor with high affinity for IgE. Immunology Reviews **125**: 37-48.

Molfetta R, Gasparrini F, Santoni A, Paolini R. 2010. Ubiquitination and endocytosis of the high affinity receptor for IgE. Molecular Immunology **47**: 2427-2434.

Pene J. 1989. Regulatory role of cytokines and CD23 in the human IgE antibody synthesis. ´ International Archives of Allergy and Applied Immunology **90**: 32-40.

Plater-zyberr C, Bonnefoy JY. 1995. Marked amelioration of established collagen-induced arthiritis by treatment of antibodys to CD23 in vivo. Nature Medicine **1**: 781-785.

Platzer B, Ruiter F, Van der mee J, Feibigger E. 2011. Soulable IgE receptors -- elements of the IgE network. Immunology Letter **141**: 36-44.

Rambert J, Mamani-Matsuda M, Moynet D, Dubus P, Desplat V, Kauss T, Dehais J, Schaeverbeke T, Ezzedine K, Malvy D, Vincendeau P, Mossalayi J. 2009. Molecular blocking of CD23 supports its' role in the pathogenesis of arthritis. PLoS One **4**: 1-9.

Resh MD. 1998. Fyn a Src family tyrosine kinase. International Journal of Biochemistry & Cell Biology **30:** 1159-1162.

Rezzonico R, Imbert V, Chicheportiche R, Dayer JM. 2001. Ligation of CD11b and CD11c β integrins by antibodies or soluble CD23 induces macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α) and MIP-1β production in primary human monocytes through a pathway dependent on nuclear factor κB. Blood Journal **97**: 2932-2940.

Rosenwasser L. 2011. Mechanisms of IgE inflammation. Current Allergy Asthma Reports **11**: 178-183.

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

Song G, Ouyang G, Bao S. 2005. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. Journal of Cellular and Molecular Medicine **9**: 59-71.

Suter U, Bastos R, Hofstetter H. 1987. Molecular structure of the gene and the 5′-flanking region of the human lymphocyte immunoglobulin E receptor. Nucleic Acids Research **15**: 7295–7308.

Veneri D, Ortolani R, Franchini M, Tridente G, Pizzolo G, Vella A. 2009. Expression of CD27 and CD23 on peripheral blood B lymphocytes in humans of different ages. Blood Transfusion **7**: 29-34.

Wendel-Hansen V, Rivi~re M, Uno M, Jansson I, Szpirer J, Islam Q, Levan G, Klein G, Yodoi J, Ros~n A, Szpirer C. 1990. The gene encoding CD23 leukocyte antigen (FCE2) is located on human chromosome 19. Somatic Cell and Molecular Genetics **16**: 283-286.

Weskamp G, Ford J, Sturgill J, Martin S, Docherty A, Swendeman S, Broadway N, Hartmann D, Saftig P, Umland S, Sehara-Fujisawa A, Black R, Ludwig A, Becherer D, Conrad D, Blobel C. 2006. ADAM10 is a principal 'sheddase' of the low-affinity immunoglobulin E receptor CD23. Nature Immunology **7**: 1293-1298.

Yamaoka kA, Arock M, Issaly F, Dugas N, Le Goff L, Kolb J-P. 1996. Granulocyte macrophage colony stimulating factor induces FceRII/CD23 expression on normal human polymorphonuclearneutrophils. International Immunology **8**: 479-490.

Yokota A, Kikutani H, Tanaka T, Sato R, Barsumian E, Suemura M, Kishimoto T. 1988. Two species of human Fc epsilon receptor II (Fc epsilon Rll/CD23): tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene expression. Cell **55**: 611-618.

Yu L, Yang PC, Berin M, Vincenza D, Conard D, Mckay D, Satoskar A, Perdue M. 2001. Enhanced transepithelial antigen transport in intestine of allergic mice is mediated by IgE/CD23 and regulated by interleukin-4. Gastroenterology **121**:370–381.

Zhang.M, Murphy R, Agrawal D. 2007. Decoding IgE Fc receptors. Immunologic Research **37**: 1–16.