

Lægmandsrapport

CD8 T cells in CNS inflammation

Vores forsøg med at inducere et encephalitisk CD8+ T-celle respons, ved brug af virus, der udtrykte myelin-antigener eller ligander til Toll-like receptorer (TLR), var ikke succesfulde. Immunisering med replikationsdefekt adenovirus inducerede et virus-specifikt CD8+ T-celle respons, men ikke demyelinisering eller symptomer på neuroinflammation.

Vi forsøgte også immunisering med komplet myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) i stedet for delproteinet MHC II-koblede peptid (p35-55) for at forsøge at præsentere CD8+ T-celler for MHC I-koblede epitoper. Dette resulterede i en højere procentdel af CD8+ T-celler i CNS i mus, som var immuniserede med det komplette MOG protein i forhold til dem, der var immuniserede med delpeptidet (p35-55). Til trods for dette var sygdomssymptomerne de samme. Dette tolkede vi som at MHC I ikke spiller en betydningsfuld rolle i EAE.

For endvidere at forstå mekanismerne bag autoimmunitet i hjernen undersøgte vi T-cellers produktion af inflammatoriske cytokiner. CD8+ T-celler producerede store mængder interferon-gamma (IFN γ), men kun lidt interleukin-17 (IL17). CD4+ T-celler som producerer IFN γ kaldes Th1, altså Tc1 hvis de er CD8+ T-celler. Mange studier har peget på at IL17 er et vigtigt cytokin i autoimmun inflammation og vores resultater fortolkes således at mangel på IL17 er en af årsagerne til CD8+ T-cellerenes mindre betydning i EAE. Vi undersøgte hvorledes infektionsrelaterede signaler kunne inducere IL17 i CD8+ T-celler, ved brug af TLR ligander. Selvom TLR ligander inducerede infiltration af leukocytterne i hjernen, var der kun ganske få CD8+ T-celler blandt dem og desuden viste mus hverken symptomer eller patologi.

På trods af forventninger fra litteraturen, viste vi at infiltrationen af Th1-lignende celler ikke var begrænset i hjernen, men også fandtes i rygmargen. Vi bemærkede at i modsætning til CD4+ T-celler, fandtes CD8+ T-celler ikke blandt de perivaskulære infiltrationer i rygmargen, men derimod i parenchyma. Andre grupper rapporterede at T-celler der producerer IL17 (så kaldt Th17) udvikler en særlig kemokin-receptor, CCR6. Størstedelen af CD8+ T-celler udtrykte kemokin-receptoren CXCR3. I komplet MOG immuniserede mus fandt vi kun ganske få IFN γ producerende CD8+ T-celler der udtrykte CCR6.

Vores resultater viser, at CD8+ T-celler har lige så let adgang til CNS som CD4+ T-celler, men vi ved endnu ikke hvordan de aktiveres og fremkalder sygdomsrespons. Resultaterne tyder ydermere på en strengere kontrol af CD8+ T-celle-respons i CNS i forhold til CD4+ T-celle re-

spons. Vi må derfor konkludere at, brug af adjuvanter ved immunisering af mus i forbindelse med EAE påvirker immunresponsen i retning af Th1- og Th17- CD4+ T-celler. Dette betyder at CD8+ T-celler ikke har den samme betydning i EAE som man har set i MS.

Dette betyder at virus infektioner ser ud til at være en af årsagerne til multipel sklerose og vi har derfor brug for en bedre forståelse af forbindelsen mellem virus-specifikke og autoimmune T-celler i MS.