www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 66, No.6, P: 1610-1619
Jan-Mar2024

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۶، شماره ۶
بهمن-اسفند ۱۴۰۲، صفحه ۱۶۱۹-۱۶۱۰

مقاله مروری

برهمکنش های مولکولی بین CTLA-4 و CD80/CD86 در تنظیم پاسخ های ایمنی: مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۱۹- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

زهرا درویش خلیل آبادی[۱]
آمنه رئوف رحمتی[۲]
سید علیرضا اسماعیلی[۳،۴*]

[۱] کارشناس ارشد گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲] کارشناس ارشد گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳] استادیار مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴] استادیار گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: EsmaeiliAR@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه: یکی از اصلی ترین مکانیسم های تنظیم پاسخ های ایمنی برهم کنش متقابل **CTLA-4** و **CD80/CD86** است. **CTLA-4** نوعی رسپتور مهاری و دارای لیگاندهای **CD80/CD86** و مشترک با گیرنده کمک محرک **CD28** است. **CTLA-4** طی فرآیندی به نام ترانس اندوسیتوزیس این لیگاندها را اندوسیتوز کرده و موجب می‌شود این لیگاندها از دسترس تحریکات سیستم ایمنی خارج گردند. در نتیجه با این مکانیسم موجب جلوگیری از پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی می گردد. اما ترانس اندوسیتوزیس تنها در حضور یک لیگاند هم انجام می‌پذیرد. در این مطالعه مروری ما برهمکنش متقابل**CTLA-4** با **CD80/CD86** و دلیل حضور دو لیگاند مجزا برای **CTLA-4** را مورد بررسی قرار دادیم. این مطالعه عنوان می کند که یک عملکرد متضاد اما ضروری بین برهمکنش های **CD80** و **CD86** با **CTLA-4** وجود دارد. بدین صورت که **CD80** تضعیف کننده عملکرد **CTLA-4** محسوب می‌شود و با محافظت از اندوسیتوز **CD86**، برهم کنش **CD28-CD86** را افزایش داده و باعث افزایش پاسخ های سیستم ایمنی می گردد در صورتیکه **CD86** عملکرد مهاری **CTLA-4** را تقویت می کند. به عبارت دیگر این برهم کنش‌ها سبب ایجاد یک تعادل بین سرکوب و تحریک سیستم ایمنی می‌شود. اگرچه **CTLA-4** عملکرد **CD86** را کنترل می کند، خود تحت کنترل **CD80** قرار می گیرد و در واقع از عملکرد مهاری بیش از اندازه **CTLA-4** جلوگیری می‌شود. چنین عملکردی تنها در حضور هر دو لیگاند صورت می‌پذیرد. این مطالعه درک واضح تری از سیستم تنظیمی **CTLA-4–CD80/CD86** و برهمکنش های میان آن‌ها ارائه می‌دهد.

کلمات کلیدی: CD28, CTLA-4, CD86, CD80

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

Doi: 10.22038/MJMS.2023.70029.4156

مقدمه

وجود تعاملات دفاعی قوی بین سلول های سیستم ایمنی و تولرانس نسبت به سلول‌های خودی مهمترین عاملی است که بدن می‌تواند بدون آسیب رساندن به سایر سلول ها، در مقابل انواع پاتوژن‌ها مقاومت کند. سلول های عرضه کننده آنتی ژن Antigen-Presenting Cell (APC) و به طور خاص تر سلول دندریتیک Dendritic Cell (DC) که قوی ترین سلول عرضه کننده آنتی ژن است اولین سلول هایی هستند که در مواجهه با عوامل بیگانه فعال می‌شوند. سلول های DC آنتی‌ژن بیگانه را برداشت کرده و پس از پردازش پپتید مشتق شده از آنتی ژن را بر روی کمپلکس اصلی سازگاری نسجی Major Histocompatibility Complex (MHC) خود که بر روی غشای پلاسمایی قرار دارد در غالب MHC-Peptide بروز می‌دهد و در بافت های لنفاوی ثانویه به سلول T بکر (T_{naive}) عرضه می‌دارد. در طی این روند و به کمک ارسال سه سیگنال متفاوت T_{naive} به $T_{effector}$ (T اجرایی) تمایز می‌یابد. اولین سیگنال حاصل اتصال رسپتور سلول T T-cell receptor (TCR) به MHC-Peptide روی سطح APC می‌باشد. دومین سیگنال که سیگنال "کمک محرک" نامیده می‌شود، حاصل اتصال مولکول‌های کمک تحریکی (CD80) B7-1 و(CD86) B7-2 بر روی APC به رسپتور کمک تحریکی CD28 بر روی سلول T است. سیگنال سوم، ناشی از تاثیر سایتوکاین‌های آزاد شده از سلول های مختلف نظیر APC بررشد و تمایز لنفوسیت های T است. همزمان با برداشت آنتی ژن توسط APC، مقدار مولکول‌های کمک تحریکی CD80و CD86 در سطح آن‌ها افزایش می‌یابد تا اتصال هدفمندی برای CD28 ایجاد گردد و فعال‌سازی سلول های T به نحو بهتری صورت گیرد. از طرفی اتصال MHC-Peptide به TCR موجب تجمع CD28های پراکنده در سیناپس ایمونولوژیک بین دو سلول می‌شود و موجب می‌شود با میل ترکیبی بیشتری به CD80و CD86 اتصال یابد (شکل۱) (۱).

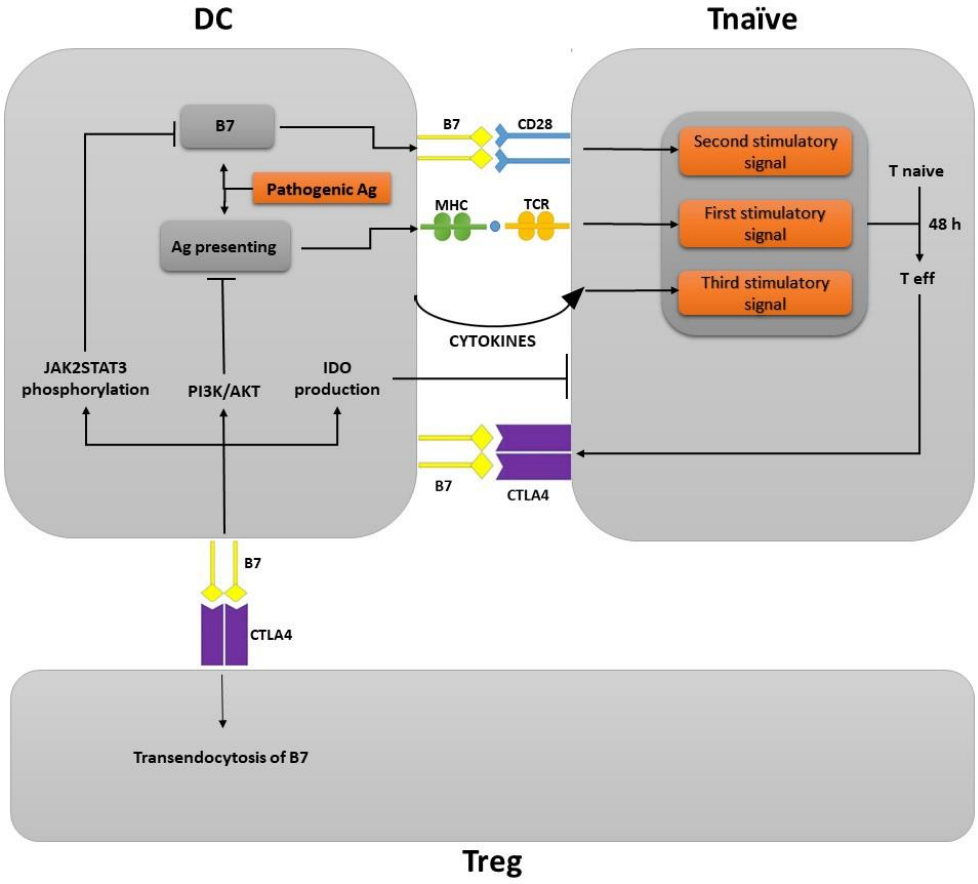
مدتی پس از فعالیت سلول‌های $T_{effector}$، سیستم ایمنی نیاز دارد با استفاده از مکانیسم های تنظیمی‌از طغیان بیش از حد پاسخ های ایمنی جلوگیری به عمل آورد و به هموستاز برسد. به دلیل اختلال در مکانیسم های تنظیمی‌و عدم کنترل پاسخ های ایمنی اختلالاتی نظیر بیماری های خود ایمنی و انواع ازدیاد حساسیت‌ها بوجود می‌آید. اما در صورت فعالیت بیش از حد سیستم های سرکوبگر نیز بدن نسبت به انواع عفونت‌ها مقاومت کمتری از خود نشان می‌دهد.

از جمله مکانیسم های تنظیم پاسخ های ایمنی سلول‌های T تنظیمی($FOXP3^+/CD4^+/CD25^+$) $T_{regulatory}$ را می‌توان نام برد. از راهکارهایی که این سلول برای خاتمه دادن به واکنش های ایمنی استفاده می‌کند می‌توان به کوتاه کردن زمان واکنش بین APC و $T_{effector}$ و بکارگیری سایتوکاین های سرکوبگری نظیر اینترلوکین(IL) 10و فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β[1]) اشاره کرد (۲). ترشح IL-10 از $T_{regulatory}$ موجب می‌شود میزان آنزیم MARCH1[2] داخل DC که نوعی آنزیم E3 یوبی کوئیتین لیگاز است افزایش پیدا کرده و CD86 و MHC-II تخریب شوند. از طرفی می‌تواند میزان CD83 را که یک فاکتور محافظتی برای CD86 است و می‌تواند کارکرد MARCH1 را تنظیم کند، کاهش دهد (۳). از راهکارهای تنظیمی‌دیگر می‌توان به وجود رسپتور IL-2 بر روی لنفوسیت های $T_{regulatory}$ اشاره داشت. این رسپتور با از دسترس خارج کردن IL-2 موجب جلوگیری از برداشت IL-2 توسط لنفوسیت های T بکر و اجرایی می‌شود و در نهایت از فعالت و رشد آن‌ها جلوگیری می‌کند (۴, ۵). به طور کلی هرگونه اختلال در کارکرد صحیح $T_{regulatory}$ (6)، اختلال در ایجاد سیناپس ایمونولوژیک بین T cell و DC (7)، اختلال در مسیرهای سیگنال رسانی دخیل در

[1] Transforming growth factor beta

[2] Membrane associated ring-CH-type finger 1

تنظیم پاسخ های ایمنی همانند JAK/STAT[1] (8)، اختلال در میزان بیان رسپتور آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) (۹, ۱۰) ، جهش در CTLA-4 (11) و در نهایت اختلال در محور مهاری اصلی سیستم ایمنی که محور CTLA-4-CD80/CD86 است (۱۲) ، موجب بروز پاسخ های نامناسب سیستم ایمنی و بیماری‌های خودایمنی می‌گردد. از آنجایی که محورCD80/CD86-CTLA-4 از اصلی ترین مکانیسم‌ها در سرکوب سیستم ایمنی است، در این مطالعه مروری به بررسی بر هم کنش های این محور و همچنین بررسی تفاوت هایی که در عملکرد دو لیگاند CD80 و CD86 وجود دارد پرداخته می‌شود.



شکل ۱- نمای کلی سیناپس ایمونولوژیک بین سه سلول DC، $T_{effector}$ و $T_{regulatory}$؛ برخورد سلول‌های DC با پاتوژن موجب می‌شود تا DC سه سیگنال تحریکی برای T_{naive} ایجاد کرده و در نتیجه با تبدیل T_{naive} به $T_{effector}$ پاسخ دهی سیستم ایمنی آغاز گردد. در مقابل سیستم ایمنی دارای مکانیسم‌های سرکوبگری است که از ازدیاد پاسخ های ایمنی جلوگیری می کند. یکی از این راهکارها وجود سلول‌های $T_{regulatory}$ است که از چندین مکانیسم مانند گیرنده مهاری CTLA-4 برای سرکوب استفاده می کنند. این گیرنده در وهله اول موجب تغییراتی در سلول DC می‌شود، این تغیرات عبارت اند از ۱) فسفریلاسیون JAK2/STAT3 و سرکوب بیان B7، ۲) تحریک مسیر PI3K/AKT[2] و کاهش عرضه آنتی ژنی، ۳) تولید آنزیم ایندول امین ۲ و ۳ دی اکسیژناز (IDO) و تجریه تریپتوفان و مهار سلول‌های $T_{effector}$. در مرحله دیگر $T_{regulatory}$ با ترانس اندوسیتوزیس لیگاندهای گیرنده تحریکی CD28 که شامل CD80/86 می‌باشد از تحریک بیشتر لنفوسیت های T جلوگیری می کند. از دیگر راهکارهای سرکوب سیستم ایمنی بیان CTLA-4 در سطح سلول‌های $T_{effector}$ در حدود 48h پس از فعال شدن آن‌ها است، این مکانیسم نیز مولکول‌های B7 را از دسترس CD28 خارج می کند.

[1] Janus kinase/ Signal transducer and activator of transcription proteins

[2] Phosphoinositide 3-kinase/ Protein kinase B

CD80 و CD86

مولکول‌های CD80 و CD86 از ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها و از لحاظ ساختاری در دسته گلیکوپروتئین های گذرنده تیپ ۱ قرار دارند و لیگاند مشترک برای هر دو مولکول تحریکی CD28 و مولکول مهاری CTLA-4 می‌باشند. این مولکول‌ها با اتصال به CD28 باعث تحریک سیستم ایمنی و توسعه فعالیت های اجرایی سلول T می‌گردند اما با اتصال به CTLA-4 عملکرد تحریکی خود را از دست می‌دهند. این مولکول‌ها با وجود عملکرد مشابه، از نظر میزان همولوژی ژنی اشتراک نسبتا کمی(۲۵٪) با یکدیگر دارند (۱۳). همچنین نشان داده شده است که در برخی خصوصیات فیزیولوژیک با یکدیگر متفاوت هستند. به عنوان مثال افینیتی CD80 برای اتصال به CTLA-4 و CD28 از CD86 بیشتر بوده و به صورت دایمر به رسپتور متصل می‌شود در حالیکه CD86 به صورت مونووالان متصل می‌گردد. علیرغم تمایل CD80 برای همودایمر شدن، این مولکول تمایل بالاتری برای دایمریزه شدن با لیگاند ۱ مرگ برنامه ریزی شده Programmed death-ligand 1 (PD-L1) دارد و می‌تواند به صورت اتصالات cis به آن متصل شود. PD-L1 و لیگاند خود یعنی پروتئین ۱ مرگ برنامه ریزی شده (PD-1) Programmed cell death protein 1 یک مسیر مهاری درون سلولی است که مانع فعالیت لنفوسیت های T فعال و اجرایی می‌شود (۱۴). در نتیجه در غلظت های بالای CD80، عملکرد سیگنال دهی PD-1 مهار می‌گردد. دایمریزه شدن CD80 با PD-L1 بر اتصال CD80 با CD28 و سیگنال رسانی آن تاثیر نداشته اما به دلیل عدم وجود اتصالات ترانس برای CTLA-4 موجب کاهش اتصال CD80 با CTLA-4 می‌شود (۱۵, ۱۶). در نهایت با مهار CTLA-4 و PD-1 توسط CD80 سرکوب پاسخ های ایمنی به درستی صورت نمی‌گیرد. لازم به ذکر است که در پی اتصال CD86 به CD28 سیگنالی قوی‌تر از سیگنال اتصال CD80 به CD28 ایجاد می‌گردد (۱۷).

سلول‌های APC ، $T_{effector}$ و $T_{regulatory}$ سلول های بیان کننده CD80/CD86 هستند. برخی از زیرگروه های لنفوسیت B و سلول های اپی تلیال مدولاری تیموس (mTECs[1]) صرفا CD80 و برخی سلول‌ها همانند مونوسیت‌ها صرفا CD86 بیان می‌کنند (۱۷). گروهی از T cellها که CD80 بیان می‌کنند، مربوط به حفظ هموستاز و دارای مشخصه T تنظیمی‌القایی induced T regulatory (iT_{reg}) با بیان بالای $FOXP3^+$ و CTLA-4 هستند و گروهی دیگر از T cellها که CD86 بیان می‌کنند دارای مشخصه $T_{effector}$ و بیان کننده اینترفرون گاما (IFN-γ) و وابسته به مسیر Mammalian target of rapamycin (mTOR) هستند (۱۸).

میزان بیان CD80 و CD86 می‌تواند بسته به شرایط تغییر یابد. در شرایط طبیعی و فاقد التهاب میزان CD80 از CD86 بیشتر بوده و با شروع التهاب میزان CD86 با سرعت بیشتری از میزان CD80 افزایش می‌یابد (۱۸). در برخی سرطان‌ها میزان CD80 و CD86 کاهش یافته و در نتیجه پاسخ آنتی‌توموری CTLA-4 با شکست مواجه می‌شود. بیان بیش از حد CD80/CD86 نیز می‌تواند با برخی بدخیمی‌های هماتولوژیک در ارتباط باشد (۱۶).

CTLA-4

رسپتور CTLA-4 یا CD152 رسپتور مهاری اصلی T cell و از خانواده CD28 است که از لحاظ ساختاری در گروه گلیکوپروتئین های گذرنده تیپ ۱ قرار دارند. این مولکول همودایمر، همولوگ رسپتور تحریکی CD28 است و لیگاندهای اختصاصی آن، CD80 و CD86 و مشترک با لیگاند های CD28 است. به طور کلی، عملکرد CTLA-4 ایجاد تولرانس و مهار فعال شدن اولیه لنفوسیت های T علیه پاتوژن در مراکز لنفاوی ثانویه است. در نتیجه اختلال در عمکلرد CTLA-4 می‌تواند موجب ایجاد بیماری های خود ایمنی گردد (۱۹). با

[1] Medullary Thymic Epithelial Cells

استفاده از این خاصیت مهاری میتوان راهکارهایی در جهت درمان انواع سرطان ها، بیماری‌های خودایمن و سازگاری بهتر پیوندهای آلوگرافت جستجو کرد. برای مثال، داروی سنتزی آباتاسپت (Abatacept) که یک پروتئین ادغامی‌متشکل از دومین خارج سلولی CTLA-4 انسانی و دومین FC ایمونوگلوبولین IgG است یک مهارکننده رقابتی مسیر CD28/B7 محسوب می‌شود. این دارو به طور قابل ملاحظه ای بقاء بافت آلوگرافت را در جراحی های پیوند عضو افزایش می‌دهد و همچنین باعث پیشرفت آهسته تر بیماری های خود ایمنی می‌شود (20). از آنتی بادی های Anti-CTLA-4 نیز می‌توان برای مهار اتصال CTLA-4 به لیگاندهایش و تحریک لنفوسیت های T و پاسخ ایمنی استفاده کرد (۲۱).

CTLA-4 در سلول‌های $T_{regulatory}$ ، DC ، $T_{effector}$ و T خسته (Exhausted T Cell) بیان می‌شود (۱, ۱۶, ۱۷, ۲۲-۲۴). $T_{regulatory}$ اولین سلولی است که CTLA-4 بیان می‌کند و باعث تنظیم سلول‌های T_{naive} و APC می‌گردد. مکانیسم CTLA-4 در سلول‌های $T_{regulatory}$ به دو صورت درون سلولی و برون سلولی است. مکانیسم درون سلولی به شیوه ای است که در حرکت سلولی و میزان پایداری سیناپس ایمونولوژیک $T_{regulatory}$ تاثیر می‌گذارد؛ بدین صورت که اتصال CTLA-4/B7 موجب فعال‌کردن Protein kinase C-η (PKC-η) می‌شود و CTLA-4 با PKC-η کمپلکس تشکیل داده و بر حرکت سلول‌های T تاثیر می‌گذارد. در اثر این اتصال حرکت $T_{effector}$ افزوده شده و از میزان حرکت $T_{regulatory}$ کاسته می‌شود. بنابراین سیناپس ایمونولوژیک بین $T_{effector}$ و DC ناپایدار گشته و مدت زمان برقراری این سیناپس کاهش می‌یابد در صورتیکه سیناپس بین $T_{regulatory}$ و DC پایدار می‌شود (۲۲). در صورت بیان همزمان CTLA-4 و CD28 بر روی $T_{regulatory}$، سیگنال CD28 تضعیف و سیگنال CTLA-4 قدرت می‌یابد (۱۷). مکانیسم برون سلولی CTLA-4 مربوط به فرآیندی به نام ترانس اندوسیتوزی (Trans-endocytosis) است. سلول‌های T، 48 ساعت پس از فعال شدن، طی مکانیسم هایی وزیکول‌های حاوی CTLA-4 را به سطح خود می‌برند و با اتصال CTLA-4 به B7، B7 را از دسترس سایر سلول های T خارج می‌کنند (۲۵). نشان داده شده است که بخش C-terminal از CTLA-4 برای انجام فرایند ترانس - اندوسیتوزیس ضروری است (۲۶).

لازم به ذکر است که لنفوسیت های T در زمان exhaustion، CTLA-4 بیان می‌کنند و فعالیت خود را محدود می‌کنند . تحقیقات دیگری نیز نشان داده است که DCها در محیط in vitro با بیان CTLA-4 و تولید برخی سایتوکاین ها، میزان عرضه آنتی‌ژن و بیان CD80 و CD86 را کنترل می‌کنند (۱). میزان ترافیک، تمایل اتصالی به لیگاندها و رقابت بین لیگاندها بر عملکرد صحیح CTLA-4 اثر گذار است. اکثر CTLA-4ها به صورت وزیکول های درون سلولی وجود دارند و CTLA-4 های سیتوپلاسمی‌به عنوان بافر برای CTLA-4 سطحی عمل می‌کنند و اتصال آن‌ها را به لیگاند افزایش می‌دهند. از طرفی میزان افینیتی CTLA-4 به لیگاندها نیز بر عملکرد آن نقش بسزایی دارد، اگر افینیتی کمتر از حد اپتیمم باشد اتصال به لیگاند کمتر صورت می‌پذیرد و در صورت میزان بالای اتصال در پی افینیتی زیاد موجب بازچرخش کمتر و اندوسیتوزیس کمتر می‌گردد (۲۷). لازم به یادآوری است که میل ترکیبی CTLA-4 به B7 حدود ۵۰ برابر بیشتر از میل ترکیبی CD28 به B7 است. در نتیجه زمانی که غلظت B7 کم باشد، CTLA-4 در اولویت اتصال به B7 قرار می‌گیرد و صرفا زمانی که غلظت لیگاند های کمک تحریکی بالا باشد می‌توانند به CD28 متصل گردند و باعث فعال شدن لنفوسیت های T شوند.

تعامل CTLA-4 و CD80/CD86 در مهار پاسخ های ایمنی

با اتصال CTLA-4 به CD80 و CD86 آنزیم های ایمونوساپرسیو همانند IDO از DC تولید می‌گردد. این آنزیم با تجزیه اسیدآمینه تریپتوفان که فاکتور رشد سلول های T محسوب می‌شود سبب محدود شدن فعالیت آن‌ها می‌شود (۲۴). در پژوهشی مشاهده شد پس از اتصال CTLA-4 به CD80/CD86، مسیر سیگنال دهی JAK2/STAT3 فسفریله و فعالیت فاکتور رونویسی هسته‌ای کاپای B (NF-)

κB[1] که فاکتور اصلی رونویسی در التهاب و ایمنی است کاهش می‌یابد و نیز موجب کاهش بیان ژن‌های CD80 و CD86 در DC می‌گردد (۲۳). از طرفی این اتصال با تحریک مسیر سیگنال دهی PI3K/AKT موجب فعال‌شدن مسیر mTOR می‌شود که، مهار اتوفاژی و کاهش ظرفیت عرضه آنتی‌ژن را در پی دارد (۱).

اما مهم ترین عملکرد CTLA-4 بر CD80/CD86 از طریق فرآیند ترانس اندوسیتوزیس اعمال می‌شود. وزیکول‌های CTLA-4 با ارسال سیگنال های اول (TCR/MHC-Peptide) و دوم (CD28) که قبلا به آن‌ها اشاره کردیم به غشای پلاسمایی مهاجرت می‌کنند (۱۷, ۲۸). CTLA-4 به لیگاند های خود (CD80/CD86) روی سطح DC اتصال می‌یابد و با اندوسیتوز کردن این لیگاندها به درون خود به شکل فیزیکی CD80 و CD86 را حذف و از دسترس مولکول تحریکی CD28 خارج و از ایجاد پاسخ ایمنی بیش از حد جلوگیری می‌کند. در مطالعه ای نشان داده شده است که مقدار CTLA-4 پس از اندوسیتوز CD86، در سلول تغییری نمی‌کند، در نتیجه این فرضیه مطرح است که CTLA-4 از وزیکول های CD86 اندوسیتیک جدا گشته و مجددا برای ترانس‌اندوسیتوزیس بیشتر به سطح سلول بازگردانده می‌شود (۲۶). همراه با بازگشت CTLA-4 به سطح غشاء، پروتئینی داخل سلولی به نام LRBA[2] در یک وزیکول مشترک با CTLA-4 به سطح غشا باز می‌گردد، حدس زده می‌شود که این پروتئین مسئول محافظت از CTLA-4 در برابر تخریب به وسیله آنزیم های لیزوزومی‌باشد. در نتیجه نقص در پروتئین LRBA می‌تواند باعث نقص در بازچرخش CTLA-4 و یکی از مکانیسم های بیماری های خود ایمنی باشد. نقص در بازچرخش CTLA-4 به دلیل نقص در پروتئین LRBA ترانس اندوسیتوزیس CD86 را بیشتر از CD80 تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۹, ۳۰).

اما بین برخورد دو لیگاند با CTLA-4 تفاوت‌های عملکردی مهمی‌وجود دارد که دلیل وجود دو لیگاند مجزا را برای CTLA-4 توجیه می‌کند. CD80 اجازه باز چرخش به سمت غشای سیتوپلاسمی‌را به CTLA-4 نمی‌دهد و CTLA-4 نهایتا یوبی‌کوئیتینه شده و به سمت لیزوزوم و اندوزوم تاخیری رفته و از بین می‌رود. طی پژوهشی که در این حیطه انجام گردید مشخص شد که این اختلاف رفتاری لیگاندها می‌تواند به حساسیت آنها به PH محیط مرتبط باشد. از آنجایی که CD86 به PH پایین حساس تر است اتصال آن از CTLA-4 در PH پایین سست و CTLA-4 برای بازچرخش رها می‌گردد ،در صورتیکه اتصال CD80 به CTLA-4 به طور پایدار باقی می‌ماند. با توجه به عملکرد متفاوت لیگاندها اینطور به نظر می‌رسد که CD80 یک تضعیف‌کننده CTLA-4 است که از ترانس اندوسیتوزیس بیش از حد CD86 جلوگیری و از آن محافظت می‌کند (۱۳). در این صورت CD86 می‌تواند با CD28کمپلکس تشکیل داده و باعث تحریک سیستم ایمنی شود. اگر CD80 از دسترس خارج گردد دسترسی CTLA-4 به CD86 بیشتر خواهد بود و در نتیجه برهم کنش CD86/CD28 کاهش می‌یابد و سیستم ایمنی به سمت مهار شدن می‌رود، و بالعکس (۱۷, ۱۸). چنین عملکردهایی تنها در صورتی امکان می‌پذیرد که هر دو لیگاند برای CTLA-4 حضور داشته باشند و زمانی که تنها یک لیگاند در دسترس باشد رخ نمی‌دهد. نقص یا جهش های به وجود آمده در CTLA-4 ترانس اندوسیتوزیس CD86 را بیشتر از CD80 تحت تاثیر خود قرار می‌دهد. در نتیجه نقص در ترانس اندوسیتوزیس به واسطه CD86-CTLA-4 مرتبط با اختلالات خود ایمنی محسوب می‌شود (۳۱).

لازم به یادآوری است که در صورت افزایش غلظت CD80، این مولکول می‌تواند با PD-L1 تشکیل دایمر دهد و مسیر PD-1 را مهار کند. درنتیجه CD80 می‌تواند باعث مهار هر دو مسیر تنظیمیCTLA-4 و PD-1 گردد. CTLA-4 برای مقابله با

[1] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

[2] Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor

این اثر می‌تواند از دایمریزه شدن CD80 با PD-L1 جلوگیری کند. در این صورت مسیر مهاری PD-1 انجام می‌پذیرد و CTLA-4 در حضور CD80 می‌تواند تاثیر سرکوبگری خود را از مسیر دیگری پیش ببرد.

نتیجه گیری

مولکول های CD80/CD86 لیگاندهای مشترک مولکول تحریکی CD28 و مولکول مهاری CTLA-4 هستند. این مولکول‌ها با اتصال به CD28 باعث تحریک سیستم ایمنی می‌شوند اما با اتصال به CTLA-4 عملکرد تحریکی خود را از دست می‌دهند. CTLA-4 طی فرآیند ترانس اندوسیتوزیس به این لیگاندها اتصال می‌یابد و آن‌ها را اندوسیتوز می‌کند. در نتیجه این لیگاندها از دسترس تحریکات سیستم ایمنی خارج می‌شوند. اما بین عملکرد CD80 و CD86 و برهم کنش آن‌ها با CTLA-4 پس از اندوسیتوز یک عملکرد متفاوت وجود دارد. CD86 بازچرخش CTLA-4 را به سطح سلول فراهم می‌کند در صورتیکه CD80 باعث تخریب شدن CTLA-4 می‌شود. با عدم بازگشت CTLA-4 و عدم ترانس اندوسیتوز بیشتر CD86، این فرصت پیش می‌آید که برهم کنش CD28-CD86 و تحریک سیستم ایمنی صورت پذیرد. در واقع این طور می‌توان نتیجه گرفت که CD80 عملکرد CTLA-4 را تضعیف اما CD86 آن را تقویت می‌کند. یا به عبارت دیگر CD80 بیشتر در تحریک سیستم ایمنی و CD86 بیشتر در مهار سیستم ایمنی نقش دارند. اگر CD80 از دسترس خارج گردد دسترسی CTLA-4 به CD86 بیشتر شده و در نتیجه سیستم ایمنی به سمت مهار شدن بیش از حد می‌رود، و اگر CD86 از دسترس خارج گردد ازدیاد پاسخ های سیستم ایمنی رخ می‌دهد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند گرچه بین عملکرد CD80 و CD86 و برهم کنش آن‌ها با CTLA-4 یک تفاوت متضاد وجود دارد اما در واقع برهمکنش های بین دو لیگاند سبب ایجاد یک تعادل بین سرکوب سیستم ایمنی و تحریک سیستم ایمنی می‌شود، اگرچه CTLA-4 عملکرد CD86 را کنترل می‌کند، خود تحت کنترل CD80 قرار می‌گیرد. بنابراین عملکرد صحیح CTLA-4 تنها در صورت حضور هر دو لیگاند امکان می‌پذیرد.

منابع مالی

این پروژه بدون حمایت مالی انجام گرفته است.

هادسترس پذیری داده

این مقاله مروری بوده و داده های مطالعات بکار گرفته شده در پایگاه های داده قابل دسترسی هستند.

تعارض در منافع

نویسندگان هیچ گونه منافع مالی و غیر مالی رقیب را اعلام نمی‌کنند.

References

1. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. Advances in experimental medicine and biology 2020;1248:7-32. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_2
2. Seitz C, Liu S, Klocke K, Joly AL, Czarnewski PV, Tibbitt CA, et al. Multi-faceted inhibition of dendritic cell function by CD4(+)Foxp3 (+)regulatory T cells. Journal of autoimmunity 2019;98:86-94. doi: 10.1016/j.jaut.2018.12.002
3. Chattopadhyay G, Shevach EM. Antigen-specific induced T regulatory cells impair dendritic cell function via an IL-10/MARCH1-dependent mechanism. Journal of immunology 2013;191(12):5875-5884. doi:10.4049/jimmunol.1301693
4. Mu C, Zhang X, Wang L ,Xu A, Ahmed KA, Pang X, et al. Enhanced suppression of polyclonal CD8(+)25(+) regulatory T cells via exosomal arming of antigen-specific peptide/MHC complexes. Journal of leukocyte biology 2017;101(5):1221-1231. doi: 10.1189/jlb.3A0716-295RR
5. K Krupa P, Spodzieja M, Sieradzan AK. Prediction of CD28-CD86 protein complex structure using different level of resolution approach. Journal of molecular graphics and modelling 2021;103:107802. doi: 10.1016/j.jmgm.2020.107802
6. Yang L, Wang G, Xia H. Molecular mechanism for impaired suppressive function of Tregs in autoimmune diseases: A summary of cell-intrinsic and cell-extrinsic factors. Journal of cellular and molecular medicine 2020;24(19):11056-11063. doi: 10.1111/jcmm.15743
7. Tai Y, Wang Q, Korner H, Zhang L, Wei W. Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases. Frontiers in pharmacology 2018;9:642. doi: 10.3389/fphar.2018.00642

8. Tzeng HT, Chyuan IT, Lai JH .Targeting the JAK-STAT pathway in autoimmune diseases and cancers: A focus on molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochemical pharmacology 2021;193:114760. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114760
9. Saverino D, Simone R, Bagnasco M, Pesce G. The soluble CTLA-4 receptor and its role in autoimmune diseases: an update. Autoimmunity highlights 2010;1(2):73-81. doi: 10.1007/s13317-010-0011-7
10. de Almeida ER, Petzl-Erler ML. Expression of genes involved in susceptibility to multifactorial autoimmune diseases: estimating genotype effects. International journal of immunogenetics. 2013;40(3):178-185. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01152.x
11. Zaremehrjardi F, Baniadam L, Seif F, Arshi S, Bemanian MH, Shokri S, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency with Multiple Autoimmune Presentations: A Case Report. Iranian journal of immunology 2020;17(3):244-249. doi: 10.22034/iji.2020.85641.1721
12. Crepeau RL, Ford ML. Challenges and opportunities in targeting the CD28/CTLA-4 pathway in transplantation and autoimmunity. Expert opinion on biological therapy 2017;17(8):1001-1012. doi: 10.1080/14712598.2017.1333595
13. Kennedy A, Waters E, Rowshanravan B, Hinze C, Williams C, Janman D, et al. Differences in CD80 and CD86 transendocytosis reveal CD86 as a key target for CTLA-4 immune regulation. Nature immunology 2022. doi: 10.1038/s41590-022-01289-w
14. Sansom DM, Walker LSK. Dimers Aren't Forever: CD80 Breaks up with PD-L1. Immunity 2019;51(6):972-974. doi: 10.1016/j.immuni.2019.11.011
15. Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki I-m, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T ,et al. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. Science 2019;364(6440):558-566. doi: 10.1126/science.aav7062
16. Chen R, Ganesan A, Okoye I, Arutyunova E, Elahi S, Lemieux MJ, et al. Targeting B7-1 in immunotherapy. Medicinal research reviews 2020;40(2):654-682. doi: 10.1002/med.21632
17. Halliday N, Williams C, Kennedy A, Waters E, Pesenacker AM, Soskic B, et al. CD86 Is a Selective CD28 Ligand Supporting FoxP3+ Regulatory T Cell Homeostasis in the Presence of High Levels of CTLA-4. Frontiers in immunology 2020;11:600.000. doi: 10.3389/fimmu.2020.600000
18. Soskic B, Jeffery LE, Kennedy A, Gardner DH, Hou TZ, Halliday N, et al. CD80 on Human T Cells Is Associated With FoxP3 Expression and Supports Treg Homeostasis. Frontiers in immunology 2020;11:577655. doi: 10.3389/fimmu.2020.577655
19. Yalcin AD, Gorczynski RM, Kahraman MS, Demirel MU ,Terzioglu E. CD40, CD45 CTLA-4 levels are elevated in healthy older adults. Clinical laboratory 2012;58(5-6):449-456.
20. Heinbokel T, Quante M, Iske J, Nian Y, Maenosono R, Minami K, et al. CTLA4-Ig prolongs graft survival specifically in young but not old mice. American journal of transplantation 2021;21(2):488-502. doi: 10.1111/ajt.16218
21. Shinoyama M, Ideguchi M, Hayashi H, Doi D, Hashimoto N, Suzuki M, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 immunogloblin promotes neuronal differentiation in the grafts of embryonic stem cell-derived neural precursor cells. Neuroscience 2012;202:484-491. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.052
22. Brzostek J, Gascoigne NR, Rybakin V. Cell Type-Specific Regulation of Immunological Synapse Dynamics by B7 Ligand Recognition. Frontiers in immunology 2016;7:24. doi: 10.3389/fimmu.2016.00024
23. Kowalczyk A, D'Souza CA, Zhang L. Cell-extrinsic CTLA4-mediated regulation of dendritic cell maturation depends on STAT3. European journal of immunology 2014;44(4):1143-1155. doi: 10.1002/eji.201343601
24. Wakamatsu E, Mathis D, Benoist C. Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4 +T cells. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America 2013;110(3):1023-1028. doi: 10.1073/pnas.1220688110
25. Ye B, Liu X, Li X, Kong H, Tian L, Chen Y. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. Cell death & disease 2015;6(3):e1694-e. doi: 10.1038/cddis.2015.42
26. Qureshi OS ,Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science 2011;332(6029):600-603. doi: 10.1126/science.1202947
27. Khailaie S, Rowshanravan B, Robert PA, Waters E, Halliday N, Badillo Herrera JD, et al. Characterization of CTLA4 Trafficking and Implications for Its Function. Biophysical journal 2018;115(7):1330-1343. doi: 10.1016/j.bpj.2018.08.020
28. Sugár IP, Das J, Jayaprakash C, Sealfon SC. Multiscale Modeling of Complex Formation and CD80 Depletion during Immune Synapse Development. Biophysical journal 2017;112(5):997-1009. doi: 10.1016/j.bpj.2016.12.052

29. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science 2015;349(6246):436-440. doi: 10.1126/science.aaa1663
30. Lo B, Fritz JM, Su HC, Uzel G, Jordan MB, Lenardo MJ. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. Blood, The Journal of the American society of hematology 2016;128(8):1037-1042. doi: 10.1182/blood-2016-04-712612
31. Kennedy A, Waters E, Rowshanravan B ,Hinze C, Williams C, Janman D, et al. Differences in CD80 and CD86 transendocytosis reveal CD86 as a key target for CTLA-4 immune regulation. Nature Immunology 2022;23(9):1365-1378. doi: 10.1038/s41590-022-01289-w

Review Article

Molecular interactions between CTLA-4 and CD80/ CD86 in the regulation of immune responses: a review article

Received: 09/01/2023 - Accepted: 08/04/2023

Zahra Darvish Khalilabadi[1]
Amene Raouf-Rahmati[2]
Seyed-Alireza Esmaeili[3,4*]

[1] *MSc. Department of Hematology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*

[2] *MSc. Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*

[3] *Assistant professor of immunology, Immunology Research Center, Bu-Ali Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*

[4] *Assistant professor of immunology, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*

Email: EsmaeiliAR@mums.ac.ir

Abstract

Introduction

One of the main mechanisms of regulating immune responses is the interaction between CTLA-4 and CD80/CD86. CTLA-4 is an inhibitory receptor and has the same ligand as co-stimulatory receptors CD28, CD80/86. CTLA-4 endocytosis these ligands through a process called trans-endocytosis and drives these ligands out of reach of the immune system stimulation. As a result, such a mechanism prevents the excessive response of the immune system. However, trans-endocytosis is performed only in the presence of one ligand. In this review, we investigated the interaction between CTLA-4 and CD80/CD86 and the importance of the presence of two distinct ligands for CTLA-4. This study represents that there is an opposite but necessary interaction between CD80 and CD86 with CTLA-4. In such a way, CD80 attenuates CTLA-4 functions and increases CD28-CD86 interaction by protecting CD86 from endocytosis, so CD28-CD86 interaction increases immune system stimulation. While CD86 enhances the inhibitory functions of CTLA-4. On the other hand, these interactions balance the inhibitory and the stimulatory functions of the immune system. Although CTLA-4 controls CD86, it is itself controlled by CD80, hence is prevented the over-inhibitory function of CTLA-4. Such a function arises only in the presence of both ligands. The present study provides a more obvious perception of the CTLA-4-CD80/86 regulatory system and the interactions between them.

Key words: CD80, CD86, CTLA-4, CD28

Acknowledgement: There is no conflict of interest