

THESIS TITLE Production and Suppression of Interleukin 2
Secretion in Patients with Systemic lupus
erythematosus

NAME Mr. Yanyong Phonporton

THESIS FOR Master of Science in Microbiology
Chiang Mai University 1990

EXAMINING COMMITTEE :

Assist. Prof. Dr.Vicharn	Vithayasai	Chairman
Assist. Prof. Dr.Prakong	Vithayasai	Member
Assoc. Prof. Dr.Sanit	Makonkawkeyoon	Member
	Chatchawann Apichartpiyakul	Member

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease associated with numerous immunologic aberration, ranging from abnormalities of antibody production to impairment of cell mediated immunity. Although B cells produced excessive autoantibodies, they secreted abnormally low levels of immunoglobulins in response to mitogen or specific antigen. The decreased immunoglobulin secretion can be restored by adding normal T cells. This suggested that B cells hyporesponsiveness to mitogen or specific antigen was caused by T cell defect in SLE. Interleukin 2

All rights reserved

III

(IL-2) is a product of mitogen or specific antigen stimulated T cells. It has an important role in immunoregulation. Low T cells proliferative response to mitogen in SLE can be corrected by adding IL-2. Studies from several laboratories reported that deficiency of IL-2 production appears to exist in certain SLE patients. This deficiency may contribute to impaired immunoregulation observed in SLE patients. In this study, we expect to see low IL-2 production in SLE and study whether the abnormal IL-2 production in these patients caused by a defect in the producer lymphocyte itself or by excessive suppression by suppressor T cells, which will be very useful to clarify the cellular basis for abnormal immunoregulation in SLE patients.

Our results showed that IL-2 production in SLE patients were significantly lower than those of normal subjects ($p < 0.01$). The decreased IL-2 production did not correlated with the activity or duration of SLE. The peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were rested in culture medium for 48 hours before stimulation with mitogen. The IL-2 production by rested PBMC were not significantly different from freshly isolated PBMC. Thus, this results indicated that the deficiency of IL-2 production could not be restored by resting the cells in vitro. SLE patients had significantly decreased number of suppressor T cells demonstrated by decreased number of autorosetting T cells (AR⁺ cells ; $p < 0.001$). The

All rights reserved

decreased percentage of circulating AR⁺ cells in SLE patients were also not correlated with disease activity, disease duration and IL-2 production. Moreover, the ability of AR⁺ cells of SLE patients to suppress IL-2 secretion by autologous rested PBMC or heterologous rested normal PBMC were not significantly different from those of normal subjects.

In conclusion, the present study indicated that IL-2 production in SLE patients was lower than normal controls which was not due to exhausted T cells, excessive number of suppressor cells or hyperfunction of these suppressor cells (AR⁺ cells). However, the cause of this defect may be due to decreased number or function of T cell subpopulations that mainly produce IL-2.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การสร้างและการยับยั้งการหลั่งอินเตอร์ลิวคิน 2 ในผู้ป่วยโรคซีเอสเอ็มเค
ลูปัส อีรีธีมะมาโตซัส

ชื่อผู้เขียน นาย ยรรยง ผลพอดน

วิทยานิพนธ์ วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขา จุลชีววิทยา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2533

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ :

ผศ. นพ. วิชาญ	วิทยาคัย	ประธานกรรมการ
ผศ. พญ. ประคอง	วิทยาคัย	กรรมการ
รศ. ดร. สนิท	มกรแก้วเกยูร	กรรมการ
อ. ชัชวาลย์	อภิชาติปิยกุล	กรรมการ

บทคัดย่อ

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรค autoimmune ซึ่งมีความผิดปกติตั้งแต่การสร้าง antibody จนถึง ความผิดปกติของ cell mediated immunity ถึงแม้ว่า B cells ของผู้ป่วย SLE สามารถหลั่ง autoantibodies ออกมาตัวเอง แต่เมื่อกระตุ้นด้วย mitogen หรือ specific antigen จะหลั่ง immunoglobulin ได้ต่ำกว่าปกติ การหลั่ง immunoglobulin ที่ต่ำกว่าปกตินี้สามารถกลับสู่ระดับปกติได้เมื่อเติม T cells ของคนปกติ แสดงว่าการที่ B cells หลั่ง immunoglobulin ได้ต่ำกว่าปกติเมื่อกระตุ้นด้วย mitogen หรือ specific antigen นั้น อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากความผิดปกติของ T cells ของผู้ป่วย SLE Interleukin 2 (IL-2) เป็นสารที่หลั่งจาก T cells เมื่อกระตุ้นด้วย mitogen หรือ specific antigen และมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีรายงานว่า ความผิดปกติของ T cells ในการตอบสนองต่อ mitogen ในผู้ป่วย SLE สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้

All rights reserved

เมื่อเติม IL-2 และการศึกษาจากหลาย ๆ แห่งพบว่า ผู้ป่วย SLE มีการสร้าง IL-2 ในระดับที่ต่ำกว่าปกติ ซึ่งความผิดปกตินี้อาจจะเป็นผลทำให้ระบบภูมิคุ้มกันเสียไป ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จะทำการศึกษาถึงการสร้าง IL-2 ในผู้ป่วย SLE ซึ่งคาดว่าจะผิดปกติและจะศึกษาสาเหตุของความผิดปกติในการสร้าง IL-2 ในผู้ป่วย SLE ว่ามีสาเหตุมาจากความผิดปกติของเซลล์ที่สร้าง IL-2 หรือมี suppressor T cells ไปยับยั้งการหลั่ง IL-2 ซึ่งจะมีประโยชน์ในการเข้าใจถึงกลไกในการเกิดภาวะผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย SLE

ผลการศึกษาพบว่าการสร้าง IL-2 ในผู้ป่วย SLE มีระดับต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) ระดับของ IL-2 ที่ต่ำนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและระยะเวลาการเกิดโรค นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการสร้าง IL-2 เมื่อนำ peripheral blood mononuclear cells (PBMC) มาพักเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ก่อน 48 ชั่วโมง กับ PBMC ที่แยกมาใหม่ ๆ แล้วกระตุ้นด้วย mitogen ดังนั้นผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า PBMC ของผู้ป่วย SLE เมื่อนำมาพักเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ก่อนกระตุ้นด้วย mitogen ก็ไม่สามารถทำการสร้าง IL-2 มีระดับเท่ากับคนปกติ และยังพบว่าในผู้ป่วย SLE มีจำนวน suppressor T cells ที่แสดงในรูปของเปอร์เซ็นต์ autorosetting T cells (AR^+ cells) มีค่าต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ปริมาณ AR^+ cells ที่ต่ำในผู้ป่วย SLE ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ระยะเวลาการเกิดโรค และการสร้าง IL-2 นอกจากนี้ยังพบว่า AR^+ cells ของผู้ป่วย SLE สามารถยับยั้งการหลั่ง IL-2 โดย PBMC ของผู้ป่วยเองและของคนปกติที่เลี้ยงไว้ในอาหารเลี้ยงเซลล์ได้ไม่แตกต่างจาก AR^+ cells ของคนปกติ

สรุปผลจากการศึกษาครั้งนี้มีข้อชี้ว่า PBMC ของผู้ป่วย SLE มีการสร้าง IL-2 ในระดับที่ต่ำกว่าคนปกติ ซึ่งความผิดปกตินี้ไม่ได้มีสาเหตุมาจากความอ่อนแอของ T cells เนื่องจากถูกกระตุ้นในร่างกายมาก่อน หรือ การมีจำนวนหรือหน้าที่ของ suppressor T cells มีมากกว่าของคนปกติ แต่อย่างไรก็ตามสาเหตุของความผิดปกตินี้อาจจะเนื่องมาจากการสูญเสียจำนวนหรือหน้าที่ของ subpopulation ของ T cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่สร้าง IL-2