

Abstract

Project Code: RSA5780025

Project Title: Novel approaches for treatment of allergy by using Tregitopes and immunosuppressive protein of parasite

Investigator: Associate Professor Dr. Nitat Sookrung

E-mail Address: nitat.soo@mahidol.ac.th

Project Period: June 2014-June 2017

Allergen-specific immunotherapy (AIT) facilitates long-term resolution of allergic morbidity resulting in reduced drug use and increased refractoriness to new sensitization. AIT effectiveness has been demonstrated in seasonal and perennial allergies, and insect stings. However, data and studies in AIT relative to cockroach (CR) allergy are relatively scarce. In this study, regulatory T cell epitopes (Tregitopes) linked as a fusion protein to major cockroach (CR) allergen (Per a 9) were evaluated for their ability in inducing regulatory T cell (Treg) response and suppressive effect on pathogenic Th2 in murine model of CR allergy. Moreover, TGH-2 immunosuppressive protein of *B. malayi* was tested for immunotherapeutic efficacy in an animal model of cockroach allergy. Mice that had signatures of allergy to *P. americana* crude extract were generated. They were treated with liposome-encapsulated vaccines made of mouse Tregitope289-Per a 9, Tregitope167-Per a 9 and TGH-2 plus Per a 9, or recombinant Per a 9 alone compared to placebo. All vaccinated allergic mice had significant reduction in Th2, proinflammatory cytokine expressions, and lung inflammation, with reversal of respiratory tissue remodeling. However, only liposome-encapsulated T289-Per a 9, T167-Per a 9 and TGH-2 plus Per a 9 induced the expression of immunosuppressive cytokine genes, which indicated that the mechanisms of allergic disease suppression and the reversal of tissue remodeling induced by these vaccines occurred via generation of regulatory lymphocytes. Liposome-entrapped-recombinant-Per a 9 did not cause upregulation of immunosuppressive cytokine, but instead induced high expressions of Th1 cytokine in lung tissue of vaccine-treated allergic mice. The findings from this study provide compelling evidence that both liposome-encapsulated vaccines made of single refined major allergen alone and single refined major allergen linked with Tregitopes or parasite immunosuppressive protein is effective for reducing respiratory tissue inflammation and microstructural impairment caused by the allergen, but through different mechanisms.

Keywords: Allergy, Immunotherapy, Regulatory T cells, Tregitope, *Brugia malayi*

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: **RSA5780025**

ชื่อโครงการ: **Novel approaches for treatment of allergy by using Tregitopes and immunosuppressive protein of parasite**

ชื่อนักวิจัย: รองศาสตราจารย์ ดร.นิตศน์ สุขรุ่ง

อีเมล: nitat.soo@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: มิถุนายน 2558 – มิถุนายน 2560

การรักษาด้วยวิธีทางวิทยาภูมิคุ้มกัน นอกจากจะลดการใช้ยาแล้ว ยังสามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อสารก่อภูมิแพ้ที่จะได้รับใหม่ด้วย การรักษาแบบนี้ มีรายงานว่าได้ผลดีในโรคภูมิแพ้ตามฤดูกาล และโรคภูมิแพ้ที่เกิดตลอดทั้งปี รวมถึงการแพ้แมลงต้อย อย่างไรก็ตามวิธีการรักษาโรคภูมิแพ้แมลงสาบยังมีข้อมูลอยู่ไม่มาก การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพในการกระตุ้นการสร้างเซลล์ที่กำกับ และการรักษาโรคภูมิแพ้แมลงสาบในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคภูมิแพ้แมลงสาบ โดยใช้เปปไทด์ที่กระตุ้นเซลล์ที่กำกับเชื่อมต่อกับสารก่อภูมิแพ้สำคัญจากแมลงสาบชนิด เพอร์ เอ เก้า ในการรักษา รวมทั้งยังได้ศึกษาประสิทธิภาพของโปรตีนทีจีเอส สองของของพยาธิบลูเกีย มาลาโย ที่สามารถกดภูมิคุ้มกันได้ในการรักษาโรคภูมิแพ้แมลงสาบ โดยทำการเหนี่ยวนำหนูไมซ์ให้เป็นโรคภูมิแพ้แมลงสาบ จากนั้นทำการรักษาโดยการให้วัคซีนที่เตรียมจากเปปไทด์ที่กระตุ้นเซลล์ที่กำกับชนิด 289 และ 167 เชื่อมต่อกับสารก่อภูมิแพ้สำคัญ วัคซีนที่เตรียมจากโปรตีนทีจีเอส สองของพยาธิบลูเกีย มาลาโย ผสมกับสารก่อภูมิแพ้สำคัญ และวัคซีนที่เตรียมจากสารก่อภูมิแพ้สำคัญจากแมลงสาบชนิด เพอร์ เอ เก้า เท่านั้น โดยใช้ลิโปโซมที่มีประจุบวกเป็นระบบนำส่งวัคซีน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม จากการศึกษาพบว่าหนูไมซ์ที่ได้รับวัคซีนทุกกลุ่มสามารถลดการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้แบบเซลล์ที่เฮลเปอร์สอง ลดการแสดงออกของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ลดการอักเสบในปอด ลดความเสื่อมของเนื้อเยื่อรอบหลอดลมเล็กซึ่งเป็นลักษณะของการเปลี่ยนโครงสร้างของเนื้อเยื่อ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามมีเพียงหนูไมซ์ที่ได้รับวัคซีนที่เตรียมจากเปปไทด์ที่กระตุ้นเซลล์ที่กำกับชนิด 289 และ 167 เชื่อมต่อกับสารก่อภูมิแพ้สำคัญ วัคซีนที่เตรียมจากโปรตีนทีจีเอส สอง ผสมกับสารก่อภูมิแพ้สำคัญที่สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เป็นไซโตไคน์ของเซลล์ที่กำกับได้ ซึ่งกลไกการรักษาโรคภูมิแพ้เกิดจากการกระตุ้นการสร้างที่เซลล์กำกับ ขณะที่หนูไมซ์ที่ได้รับวัคซีนที่เตรียมจากสารก่อภูมิแพ้สำคัญไม่สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เป็นไซโตไคน์ของเซลล์ที่กำกับได้ แต่กระตุ้นการแสดงออกของทีเฮลเปอร์หนึ่งไซโตไคน์ แสดงให้เห็นว่าวัคซีนที่ใช้ในการศึกษานี้สามารถใช้รักษาหนูไมซ์ที่เป็นโรคภูมิแพ้แมลงสาบได้ แต่ใช้กลไกการรักษาที่ต่างกัน

คำหลัก: โรคภูมิแพ้ การรักษาทางภูมิคุ้มกันวิทยา เซลล์ที่กำกับ ทีเฮลเปอร์ บลูเกีย มาลาโย