

## Complement Activation but not Neutrophil Accumulation is Critical to the Development of Airway Hyperresponsiveness Following Acute Ozone Exposure

Yonsei Univ and National Jewish Medical and Research Center:

J-W. Park, C-S Hong, P. Giclas, V.M. Holer and E.W. Gelfand

Ozone is well known to aggravate asthma and can induce airway hyperresponsiveness (AHR) and neutrophilic inflammation. We evaluated the role of complement in acute Ozone exposed mice. Mice were exposed to ozone at 2 ppm for 3hrs. Complement was depleted or inhibited by intraperitoneal injection of Cobra venom factor (CVF) and Crry-Ig, a potent C3 convertase inhibitor, and neutrophils were depleted by monoclonal antibody (mAb). Depletion or inhibition of complements markedly attenuated the development of AHR, BAL fluid total protein and BAL fluid neutrophilia by ozone. Ozone increases the level of TNF-alpha, IL-1beta, keratinocyte chemoattractant (KC), and MIP-2 in lung and Crry-Ig down regulates the production of them. In contrast to the effects of complement inhibition and depletion, depletion of BAL neutrophil counts by more than 90% with the mAb did not affect the development of AHR following ozone exposure.

Activation of the complement system is important to the development of AHR induced by acute ozone exposure. Although acute O3exposure triggers an early and marked neutrophil response, this does not appear critical to the development of AHR.

## 마우스 기관지천식 모델에서 backbone구조와 3'hexameric deoxyriboguanosine run 유무에 따른 CpG-oligodeoxynucleotides의 치료 효과

서울의대내과<sup>1</sup>, 서울대학교 의학연구원<sup>2</sup>

장윤석<sup>1,2</sup>, 김경묵<sup>1,2</sup>, 김세훈<sup>1,2</sup>, 홍지수<sup>2</sup>, 김태범<sup>1,2</sup>, 박혜경<sup>1,2</sup>, 강혜련<sup>1,2</sup>, 김선신<sup>1,2</sup>, 김윤근<sup>1,2</sup>, 조상현<sup>1,2</sup>, 민경업<sup>1,2</sup>, 김유영<sup>1,2</sup>

**배경 및 목적** CpG-ODN(oligodeoxynucleotides)은 Th1 면역반응항진 효과가 있어 기관지천식 등 알레르기 질환의 차세대 치료제로 기대되고 있다. 연구자들은 마우스 모델에서 CpG-ODN를 감작단계에 투여하여 천식발생에 대한 예방효과가 있음 보고한 바 있다. 본 연구에서는 감작 후 유발단계에서 CpG-ODN을 투여하여 backbone 구조와 3' dG6 run 유무에 따른 기관지천식에 대한 치료효과를 평가하고자 하였다.

**방법** BALB/c 마우스에 난알부민 20ug과 alum 2mg을 2주간격으로 2회 복강내 투여하여 감작하고 실험 제21, 22, 23일에 1% 난알부민을 30분간 흡입 유발하여 기관지천식 모델을 제작하였다. CpG-ODN 100ug을 난알부민 흡입 유발 27시간전부터 24시간 간격으로 4회 복강내 투여하였다. 제24일에 메타콜린기관지유발시험, 제25일에 해부를 하여 혈청, 폐기관지세척(BAL)액, 기도조직, 비장세포 사이토카인 생성 등을 비교하였다.

**결과** phosphorothioate(PS) CpG-ODN 투여군에서 천식대조군에 비해 항원특이 IgG2a 생성이 증가하고 기도호산구 성염증 및 기도과민성을 유의하게 감소시켰다(142.1+6.4 vs 36.2+10.6 AU, 4.2+1.2 vs 70.7%, 21.7+3.2 vs. 12.8+2 mg/dl, p<.05). phosphodiester(PO) CpG-ODN 투여군에서는 천식대조군과 유의한 차이가 없고 이에 3'dG6run을 첨부하면 항원특이IgG2a생성이 유의하게 증가하고 여기에 5' 말단 2개 backbone을 PS 구조로 치환하면 항원특이 IgG2a생성증가 뿐아니라 호산구성 기도염증을 유의하게 억제하고 기도과민성 억제 정도도 PS CpG-ODN 투여군과 유의한 차이가 없었다. 그러나 PS 구조에 3'dG6run을 첨부한 군에서는 항원특이IgG2a생성증가, 호산구성염증감소가 있었으나 3'dG6run을 첨부하지 않은 경우보다 오히려 효과가 감소하였다.

**결론** PS 구조의 CpG-ODN이 가장 우수하였고 3'dG6 run은 PE 구조에서만 효과가 있고 이에 5' 말단 2개 backbone을 PS 구조로 치환하면 기도염증과 기도과민성을 phosphorothiate 구조의 CpG-ODN과 유사하게 억제할 수 있었다.