

Immunopatogeneza stwardnienia rozsianego

czyli czego jeszcze nie wiemy

Stwardnienie rozsiane jest podręcznikowym przykładem jak groźny dla organizmu człowieka może być rozregulowany układ odpornościowy. Pierwsze podejrzenie, że to właśnie układ odpornościowy jest odpowiedzialny za inicjację procesu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i w konsekwencji za demielinizację, pojawiły się już niemal 100 lat temu. Dziś nie ma już wątpliwości, że stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą autoimmunizacyjną, w której w konsekwencji splotu czynników genetycznych i środowiskowych, dochodzi do przełamania tolerancji na antygeny białek mieliny i infiltracji przez autoreaktywne komórki układu odpornościowego OUN z wszystkimi tego negatywnymi konsekwencjami. Do tego doszła nowa wiedza o złożonej interakcji komórek immunokompetentnych z komórkami gleju i neuronami. Odkrycia te zmieniły rozumienie, jakie komórki są zaangażowane w autoimmunizację i jakie mechanizmy nimi kierują, jednak pomimo olbrzymiego nakładu pracy wciąż dalecy jesteśmy od pełnego zrozumienia patogenezy SM.

Pierwszym pytaniem, na które wciąż brak jest odpowiedzi to gdzie dochodzi do przełamania tolerancji na autoantygen, czy na obwodzie, gdzieś w drugorzędowym narządzie limfatycznym takim jak węzeł chłonny, wskutek molekularnej mimikry, czyli podobieństwa między fragmentem białka patogenu a jednym z autoantygenów mieliny? Ta hipoteza jest poparta mechanizmem indukcji zwierzęcego modelu choroby czyli eksperymentalnym alergicznym zapaleniem mózgu (z ang. EAE). Czy może jednak pierwszy krok w złą stronę zachodzi w samym OUN, np. wskutek reaktywacji patogenów i wymknięciu się ich spod nadzoru immunologicznego. Wówczas proces zapalny o charakterze destrukcyjnym byłby wtórną reakcją do inicjacji prawidłowej odpowiedzi immunologicznej na terenie OUN, który, co należy podkreślić, dawno już przestał być traktowany jako narząd immunologicznie uprzywilejowany, w sensie dosłownym. Byłby to wówczas rodzaj wypadku przy pracy, do którego dochodzi tylko przy braku odpowiedniej regulacji odpowiedzi immunologicznej na terenie OUN. Obydwie teorie mają zwolenników, którzy na swoje poparcie mogą przedstawić naukowe argumenty poparte rzetelnymi badaniami. Oznaczać to może, że albo obie teorie są prawdziwe i choroba może zaczynać się w różny sposób (i może dlatego mieć potem tak różny klinicznie przebieg?) albo czegoś jeszcze nie wiemy o inicjacji SM na poziomie układu odpornościowego.

Kolejnym pytaniem intrygującym badaczy zajmujących się SM jest to, która komórka układu odpornościowego jest głównym winowajcą. O ile do końca ubiegłego wieku za ramię sprawcze układu odpornościowego w rozwoju SM uznawano odpowiedź komórkową, a za komórkę odpowiedzialną za atak uznawano limfocyt T pomocniczy Th1, o tyle przez ostatnie lata obraz ten mocno się skomplikował. Doceniono między innymi znaczenie odpowiedzi humoralnej, deplecja limfocytów B przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych w badaniach klinicznych pokazała, że i to ramię odpowiedzi immunologicznej ma udział w procesie autoagresji w SM. Wracając do odpowiedzi komórkowej należy przypomnieć, że klasyczny podział limfocytów T pomocniczych, czyli mających na swojej powierzchni marker

CD4 i rozpoznających antygeny w restrykcji MHC klasy II na Th1 i Th2 mocno się skomplikował. Otóż do limfocytów Th1 wspierających odpowiedź komórkową i produkujących głównie interleukinę 2 i interferon- γ i Th2 wspierających odpowiedź humoralną czyli produkcję przeciwciał i produkujących m.in. interleukinę 4, 5 i 6, doszły nam w ostatnich latach m.in. limfocyty T regulatorowe, a także limfocyty Th17. Dzięki badaniom na mysim modelu SM, czyli EAE, odkryto rolę właśnie tej ostatniej subpopulacji limfocytów T, w patogenezie SM. Rozwój subpopulacji Th17 zależny jest od interleukiny 23, a myszy jej pozbawione okazały się odporne na indukcję choroby.

Dla kogoś, kto nie śledzi na bieżąco doniesień immunologicznych, różnica między limfocytami Th1 a Th17 może wydawać się minimalna i sprowadzona do jednej cyferki w nazwie. Nic bardziej błędnego. Ta grupa limfocytów odkryta czy raczej wyodrębniona przed kilkunastu laty z limfocytów T jako kolejna subpopulacja limfocytów T stanowi wprawdzie tylko kilka procent limfocytów T, jednakże pełni podstawową rolę w ochronie przed zakażeniami bakteryjnymi (zewnątrzkomórkowymi) i grzybiczymi. Ma też jednak negatywną i bardzo istotną rolę w patogenezie nie tylko SM, ale również innych chorób autoimmunizacyjnych, w tym łuszczycy czy reumatoidalnego zapalenia stawów. Tak jak klasyczne limfocyty T pomocnicze tak i limfocyty Th17 posiadają cząsteczkę CD4 na powierzchni odróżniającą je od limfocytów T cytotoksycznych, jednak ich cechą charakterystyczną jest produkcja interleukiny 17 oraz wysoka ekspresja pewnych receptorów dla chemokin (w tym CCR6, CCR4). To co może być bardzo pomocne w zwalczaniu patogenów staje się problemem, gdy atak jest skierowany na własne tkanki. Dla przykładu, interleukina 17 indukuje produkcję reaktywnych form tlenu, co wpływa na przepuszczalność bariery krew-mózg i ułatwia infiltrację oun przez limfocyty Th17. Natomiast wysoka ekspresja receptorów dla chemokin zwiększa ich zdolności migracyjne i interakcje z komórkami nabłonkowymi np. spłotu naczyń włosowatych. Prozapalne właściwości limfocytów Th17 powodują też, że ich metabolizm jest związany głównie z glikolizą, podczas gdy przeciwzapalne ramię układu odpornościowego opiera się głównie na metabolizmie oksydacyjnym. To może tłumaczyć dlaczego jeden z leków stosowanych w SM, fumaran dimetylu, powoduje przesunięcie proporcji z Th17 na korzyść Th2 i zmniejszenie produkcji IL-17, gdyż hamuje ten rodzaj metabolizmu. Inną cechą charakterystyczną subpopulacji Th17 jest wysoka ekspresja integryny VLA-4, której interakcja z cząsteczką adhezyjną VCAM-1 na powierzchni komórek śródbłonna naczyń jest uznawana za kluczowy moment w przejściu autoreaktywnych limfocytów do oun. Jak wiadomo, podjednostka VLA-4, a konkretnie łańcuch alfa-4 (CD49d) jest celem terapeutycznym dla przeciwciała monoklonalnego, natalizumabu. Ciekawostką jest fakt, że podczas terapii natalizumabem obserwuje się wzrost poziomu limfocytów Th17 w krążeniu na obwodzie, jednak przy przerwaniu terapii u części chorych dochodzi do ich powrotu do oun i nawrotu choroby. Zainteresowanie limfocytami Th17 nie zmienia jednak stanu naszej wiedzy na podstawie wcześniejszych badań o istotnej roli limfocytów Th1 w patogenezie SM. Należy w tym miejscu podkreślić bardzo istotną cechę populacji i subpopulacji ludzkich limfocytów T, otóż mają one charakter płynny, komórki nie różnią się niczym morfologicznie, ale różnią się ekspresją genów i co za tym idzie produkowanym profilem cytokin. Tłumacząc na prosty język, dany limfocyt Th0 (czyli taki, który jeszcze nie uległ zróżnicowaniu w żadnym kierunku) pod wpływem otoczenia może stać

się limfocytom Th1, ale jeśli zajdzie taka potrzeba może dojść do aktywacji innych czynników transkrypcyjnych i jego przeróżnicowania w kierunku Th17. Nasz układ odpornościowy płynnie reguluje te proporcje w zależności od potrzeby, co jednak w przypadku immunopatologii stanowi poważny problem ze znalezieniem głównego winowajcy, a co za tym idzie najważniejszego celu terapeutycznego. Poszukiwania trwają...

Źródła:

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA., Nat Rev Immunol. 2015 Sep 15;15(9):545-58;
2. Moser T, Akgün K, Proschmann U, Sellner J, Ziemssen T. Autoimmun Rev. 2020 Oct;19(10):102647;
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):169-180.