

T- a B-lymfocyty a ich úloha u roztrúsenej sklerózy

MUDr. Zuzana Matejčíková, Ph.D., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Roztrúsená skleróza (RS) je autoimunitné zápalovo-demyelinizačné ochorenie centrálneho nervového systému. Zápalové procesy sa uplatňujú hlavne v počiatočných štádiách roztrúsenej sklerózy. V neskorších štádiách prevažujú neurodegeneratívne procesy. Pre RS sú charakteristické zápalové infiltrácie (najmä v bielej hmote), v ktorých sa nachádzajú aktivované bunky, tj. T-lymfocyty, makrofágy a v menšej miere i B-lymfocyty. Autoreaktívne T a B lymfocyty majú v patogeneze roztrúsenej sklerózy rôzne funkcie a uplatňujú sa na demyelinizácii nervových buniek a poškodení axónov. Poznanie ich funkcie je dôležité pre pochopenie vzniku RS a následne pre rozvoj biologickej liečby. Okrem autoimunitných pochodov sa uplatňujú aj environmentálne faktory (geografické, životný štýl, infekcie).

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, T-lymfocyty, B-lymfocyty, autoimunitné procesy.

T-lymphocytes and B-lymphocytes and their role in multiple sclerosis

The multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory demyelinating disease of central nervous system. The inflammatory processes are present especially in early stages of MS. The neurodegenerative processes play role especially in later stages. There are characteristic inflammatory infiltrations (particularly in white matter) in MS. In these lesions are activating cells, ie. T-lymphocytes, macrophages and B-lymphocytes. Autoaggressive T and B lymphocytes have various functions in pathogenesis of MS and play any role in the demyelination of nerve fibers and damage of axons. The knowledge of their function is important for understanding the MS and for development of the drugs modifying disease. In addition to autoimmune processes, the environmental factors (geographical, lifestyle, infections) have an important role in MS pathogenesis.

Key words: multiple sclerosis, T lymphocytes, B lymphocytes, autoimmune processes.

Úvod

Roztrúsená skleróza (RS) je chronické autoimunitné zápalovo-demyelinizačné ochorenie centrálneho nervového systému (CNS). Toto závažné ochorenie je najčastejšou neurologickou príčinou invalidity mladých dospelých pacientov. V úvode rozvoja roztrúsenej sklerózy sa uplatňujú prevažne zápalové procesy, po ktorých nastupujú neurodegeneratívne procesy. Aj keď strata axónov v bielej a šedej hmote CNS je podľa štúdií prítomná už v skorých štádiách RS a koreluje s kognitívnym deficitom a trvalým postihnutím. Neurodegeneratívne procesy sú spôsobené aktiváciou mikroglií a sprostredkované oxidačným stresom a excitotoxicitou. Ložiská sa u RS vyskytujú predovšetkým v bielej hmote. V týchto infiltráciách sa nachádzajú aktivované

bunky, tj. T-lymfocyty, makrofágy a v menšej miere i B-lymfocyty. K aktivácii T-lymfocytov dochádza pravdepodobne na periférii (a to v hlbokých krčných uzlinách). Po aktivácii týchto autoreaktívnych T-lymfocytov (napr. i banálnou infekciou) dochádza k ich proliferácii a prestupu do cieľového tkaniva (tj. v prípade RS do CNS), kde spúšťajú zápalové procesy, vrátane produkcie prozápalových cytokínov (Kieseir, 2006). Výsledkom týchto zápalových procesov je poškodenie myelínu a oligodendrocytov v lézii. Takto demyelinizované vlákno stráca schopnosť viesť elektrické impulzy správne (Sladkova et al., 2011) a exprimujú sa na ňom bunky hlavného histokompatibilného komplexu (MHC I). Vlákno sa zároveň stáva viditeľné pre CD 8 cytotoxické lymfocyty, ktoré ďalej poškodzujú nervové vlák-

no. Taktiež aktivované B-lymfocyty prestupujú cez hematoencefalickú bariéru, infiltrujú perivaskulárne priestory a produkujú antigen-špecifické protilátky (Hemmer et al., 2005).

Štúdie na dvojčatách ukázali, že genetická vnímavosť je výrazne ovplyvnená environmentálnymi vplyvmi (Baker et al., 2017). Dôležitými ovplyvňujúcimi faktormi sú geografické vplyvy (expozícia slnečného žiarenia a vplyv vitamínu D), vplyvy životného štýlu (diétne opatrenia, fajčenie) a dôležitý je aj vplyv infekcií. Všeobecne, pacienti s RS majú sérovú pozitivitu vírusu Epstein-Barrovej (EBV) (Giovannoni et Ebers, 2007).

Úloha T lymfocytov u RS

To, že u RS hrajú T-lymfocyty dôležitú úlohu, je známe už dlho. Základná hypo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Matejčíková, Ph.D., matejcikova.zuzana@gmail.com

Neurologická klinika FN a LF UP, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(5): 318–321

Článek přijat redakcí: 14. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2017

téza sa opiera o existenciu autoreaktívneho T-lymfocyту, ktorý má receptory pre antigény CNS. Ku styku autoagresívnych T-lymfocytov s antigénmi CNS dochádza v hlbokých krčných uzlinách. Predpokladané antigény sú súčasťou myelínu, tj. základný proteín myelínu (MBP), proteolipid protein (PLP), s myelínom asociovaný glykoproteín (MOG). Autoreaktívny T-lymfocyt pretrvávajú v lymfatickom systéme na periférii v inaktivovanom stave. Po aktivácii napr., banálnou infekciou autoreaktívny T-lymfocyt prestupuje cez hematoencefalickú bariéru a putuje k cieľovému ložisku. V mozgu reaguje na cieľový antigen, aktivuje mikrogliu a spúšťa prozápalové procesy. Následne dochádza k deštrukcii myelínu v CNS. Takto demyelinizované nervové vlákno stráca schopnosť vedenia elektrického impulzu. Na demyelinizovanom vlákne sa exprimujú molekuly hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) I. triedy. Vlákno sa stáva viditeľné pre cytotoxické T-lymfocyty triedy CD8, ktoré ďalej poškadzujú vlákno vyplavovaním perforínov. Perforíny rozširujú póry bunkovej membrány a tým dochádza k prieniku extracelulárnej tekutiny do bunky. Výsledkom týchto procesov je vysoká energetická náročnosť prenosu informácií vláknom (Bednařík et al., 2010). Okrem CD8 T-lymfocytov sú v aktívnych léziách prítomné aj pomocné indukčné CD4 T-lymfocyty (Havrdová et al., 2013).

Počas niekoľkoročných štúdií boli diferencované subtypy T-lymfocytov, pričom lymfocyt Th0 má potenciál sa rozvíjať do akéhokoľvek subtypu. Boli diferencované subtypy Th1 a Th2, ktoré majú protichodné regulačné účinky. Th1 produkuje ako kľúčový cytokín interferon gama s cytotoxickou funkciou pri virových alebo bakteriálnych infekciách. Th2 produkuje napr. interleukíny 4 a 5. Zodpovedá za reguláciu B-lymfocytov a produkciu protilátok. U RS dochádza k akumulácii Th1 lymfocytov a aktivovaných makrofágov v léziách v CNS (Havrdová et al., 2013).

V súčasnej dobe sú hojné dôkazy o tom, že RS je najmä CD4 Th1/Th17 sprostredkovaná choroba. Toto tvrdenie je založené najmä na výsledkoch zo štúdie experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitidy (EAE) na zvieratách (myšiach, potkanoch, opiciach). EAE je navodená subkutánnou imunizáciou aktivovanými neu-

roantigénmi (myelín špecifický CD4 Th1) alebo blastickými bunkami Th17. Tieto autoreaktívne CD4 T-lymfocyty sú dostačujúce k vyvolaniu zápalovej demyelinizačnej choroby podobnej RS (Martin et al., 2016)

Dôležitými lymfocytmi v patogenéze RS sú vyššie zmienené lymfocyty Th 17, ktoré boli nájdené v aktívnych léziách u pacientov s RS. Pre vyzrievanie lymfocytov do tohoto subtypu je nutná prítomnosť prozápalových a regulačných cytokínov, napr. IL-6, IL-17, IL-21, IL-23 atď. Aktivita lymfocyту Th17 je regulovaná ďalším subtypom T-lymfocytov, tzv. Treg lymfocytom. V léziách RS sa však tieto T reg lymfocyty nevyskytujú. (Havrdová et al. 2013)

Postupne pribúda stále viac štúdií zaoberajúcich sa úlohou melatonínu u RS a s tým súvisiacou ďalšou úlohou T-lymfocytov. Koža je hlavným orgánom, ktorý je citlivý na expozíciu slnečného žiarenia. Hladina melatonínu je závislá na expozícii svetla. Skúma sa súvislosť medzi expozíciou svetlom a rizikom rozvoja RS. V koži u predisponovaných jedincov cytokíny priťahujú pamäťové s antigénom asociované T-lymfocyty (tzv. CLA+ T-lymfocyty), ktoré sa potom podieľajú na udržiavaní lokálneho zápalu. Po odoznení tohoto zápalu však CLA+ lymfocyty pretrvávajú v cirkulácii a niektoré z nich môžu prestupovať cez hematoencefalickú bariéru do mozgu a spustiť tým zápalovú odpoveď v CNS. Prostriedkom na skúmanie súvislosti medzi zápalovým ložiskom na koži a rozvojom RS je skúmanie sérových hladín chemokínu CCL27. CCL27 je uvoľňovaný aktivovanými keratinocytmi a je zvýšený u zápalových postihnutí kože (Blatt et al., 2017). Práca, ktorá dokladuje zvýšené hladiny tohoto chemokínu u pacientov s RS, bola publikovaná v januári 2017 Nataliyou L. Blatt a kol. Táto skupina autorov predpokladá tiež, že vyššie hladiny CCL27 u MS súvisia so sezónnymi zmenami slnečného žiarenia a jeho vplyvu na kožu.

Úloha B-lymfocytov u RS

V minulosti bola úloha B-lymfocytov v patogenéze autoimunitných chorôb, vrátane roztrúsenej sklerózy, považovaná za minoritnú. Až relatívne nedávno bola, okrem úlohy T-lymfocytov, v imunopatogenéze RS zistená aj významná úloha B-lymfocytov. B-lymfocytárna odpoveď je regulovaná T-lymfocytmi. Predpokladá sa, že u autoimunitných chorôb dochádza k nesprávnej kontrole dozrievania

B-lymfocytov už v germinálnych centrách, a tým je poskytnutý priestor pre vznik autoreaktívnych B-lymfocytov. Ďalej je možné, že pri dozrievaní B-lymfocytov kooperácia medzi receptormi imunitného systému, ako sú toll-like receptory (TLR), a receptormi B-lymfocytov umožňuje B-lymfocytom dosiahnuť aktivačný prah a prekročiť tak toleranciu imunity (Zouali et Tsay, 2016).

B-lymfocyty u RS sú lokalizované vo viacerých subkompartmentoch CNS, tj. v mozgomiechovom moku, v parenchýme a meningách (Michel et al., 2015). U RS dochádza lokálne k diferenciácii B-lymfocytov. Tieto B-lymfocyty u RS exprimujú v mozgomiechovom moku a v mozgových léziách predovšetkým antigen CD 20 (Havrdová et al., 2013). B-lymfocyty sa nachádzajú v aktívnych infiltrátoch u skorého štádia RS. Sú lokalizované jednak perivaskulárne a jednak v okolitom parenchýme. Akumulácia B-lymfocytov na leptomeningách je typická pre progresívne formy RS (Wekerle, 2017). Štúdie zaoberajúce sa cytológiou likvoru zistili, že vzťah medzi počtom B-lymfocytov a ostatnými bunkami v likvore môže byť spojený so závažnosťou RS a progresiou choroby. Najmä, že vyšší počet B-lymfocytov (prevaha B-lymfocytov v likvore) je spojený s rýchlejšou progresiou choroby, zatiaľ čo nižší počet B-lymfocytov (prevaha monocytov v likvore) je spojená s pomalšou progresiou choroby (Cepok et al., 2001)

Stále však ostáva otázka, aká je presná úloha B-lymfocytov u RS. Na patogenéze RS sa môžu podieľať produkciou protilátok, transportom autoantigénov z tkaniva k sekundárnym orgánom imunitného systému, ďalej prezentáciou autoantigénov T-lymfocytom a sekréciou cytokínov (Krumbholz et al., 2012). B-lymfocyty sú obzvlášť efektívne v prezentácii antigénov T-lymfocytom. T-lymfocytom prezentujú antigény, ktoré sú najskôr rozpoznané B cell receptorom (BCR). B-lymfocyty ďalej regulujú lokálnu zápalovú odpoveď T-lymfocytov aj myeloidných buniek, a to sekréciou prozápalových aj protizápalových cytokínov (Michel et al., 2015).

Ďalším zaujímavým faktom je, že komplementový C2 receptor exprimovaný CD 27 B-lymfocytmi je tiež koreceptorom u EBV, kde sa uplatňuje pri infikovaní B buniek (Ascherio et Munger, 2015). Väčšina buniek v MS léziách sú CD 27 antigen pozitívne, a tým sa teda aj vysvetľuje súvislosť a úloha EBV infekcie u RS (Serafini et al., 2010).

Záver

Je dôležité, aby prebiehali výskumy zamerané na zistenie čo najpodrobnejšej imunopatogenézy RS. Na základe niektorých faktorov by

bolo možné v budúcnosti predikovať priebeh tohto závažného ochorenia. V neposlednej rade je to dôležité pre rozvoj možností liečby. Autoreaktívne T aj B-lymfocyty a ostatné zložky

autoimunitných pochodov sú terčom biologickej liečby RS, či už súčasnej alebo výskumnej.

Zpracování článku podporené grantovým projektem IGA_LF_2017_020.

LITERATÚRA

1. Ascherio A, Munger KL. EBV and autoimmunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390: 365–385.
2. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K, Memory B. Cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine* 2017; 16: 41–50.
3. Bednařík J, Ambler Z, Rôžička E, et al. *Klinická neurologie. Část speciální I.* Nakladatelství Triton. 2010: 510–512.
4. Blatt N, Khaiboullin T, Lombardi V, Rizvanov A, Khaiboullina S. The skin–brain connection hypothesis, bringing together CCL27-mediated T-cell activation in the skin and neural cell damage in the adult brain. *Front. Immunol.* 2017; 7: 683.
5. Cepok S, Jacobsen M, Schock S, Omer B, Jaekel S, Böttcher I, Oertel WH, Sommer N, Hemmer B. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124(Pt 11): 2169–2176.
6. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 261–268.
7. Havrdová E, Dušánková J, Gál O, Horáková D, Hoskovicová M, Kleinová P, Kovářová I, Krejsek J, Libertínová J, Preiningrová J, Malinová R, Marečková H, Mareš J, Martásek P, Meluzínová E, Nytrová P, Piřha J, Suchá L, Štětkářová I, Taláb R, Tichá V, Vachová M, Vaněčková M, Zámečník L. Roztroušená skleróza. *Mladá fronta* 2013: 48–51.
8. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier BC, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006; 2(4): 201–11.
9. Kieseier BC. Assessing long-term effects of disease modifying drugs. *J Neurol* 2006; 253: VI/23–VI/30.
10. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(11): 613–623.
11. Martin R, Sopedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46: 2078–2090.
12. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS – compartmentalized inflammation. *Front. Immunol.* 2015; 6: 636.
13. Serafini B, Severa M, Columba-Cabezas S, Rosicarelli B, Veroni C, Chiappetta G, Magliozzi R, Reynolds R, Coccia EM, Aloisi F. Epstein-Barr virus latent infection and BAFF expression in B cells in the multiple sclerosis brain: implications for viral persistence and intrathecal B-cell activation. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2010; 69: 677–693.
14. Sladkova V, Mares J, Lubenova B, Zapletalova J, Stejskal D, Hlustik P, Kanovsky P. Degenerative and inflammatory markers in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients with relapsing-remitting course of disease and after clinical isolated syndrome. *Neurol Res.* 2011; 33(4): 415–420.
15. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity*, 2017; 50: 1, 57–60.
16. Zouali M, Tsay G. Developing connections among B-Lymphocytes and deregulated pathways in autoimmunity. *Molecular Medicine*: 2016: 705–712.