

Ανοσορρύθμιση: νέος τρόπος θεραπείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ, MD,
PHD

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Για να διεγερθεί το T-λεμφοκύτταρο χρειάζεται δύο σήματα. Το πρώτο σήμα προέρχεται από τη σύνδεση του υποδοχέα αντιγόνου του T-λεμφοκυττάρου με το σύμπλεγμα αντιγονικό πεπτιδίο/αντιγόνο ιστοσυμβατότητας (HLA) στην επιφάνεια του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου, ενώ το δεύτερο σήμα προέρχεται από τη σύνδεση συνδिएγερτικών μορίων με το συνδέτη τους. Ένα από τα πιο καλά μελετημένα συνδिएγερτικά μόρια στο T-λεμφοκύτταρο, είναι το CD28 που συνδέεται με τα CD80 και CD86 στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο. Μετά την ενεργοποίηση του, το T-λεμφοκύτταρο εκφράζει στην επιφάνειά του το CTLA-4 μόριο που συνδέεται με το CD80/CD86 με μεγαλύτερη συγγένεια συγκριτικά με το CD28. Η σύνδεση CTLA-4/CD80/CD86 μετάγει αρνητικό σήμα στο T-λεμφοκύτταρο, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του. Εμποδίζοντας τη σύνδεση CD28/CD80/CD86 τροποποιούμε τη λειτουργία του T-λεμφοκυττάρου θεραπευτικά σε διάφορα ανοσολογικά νοσήματα.

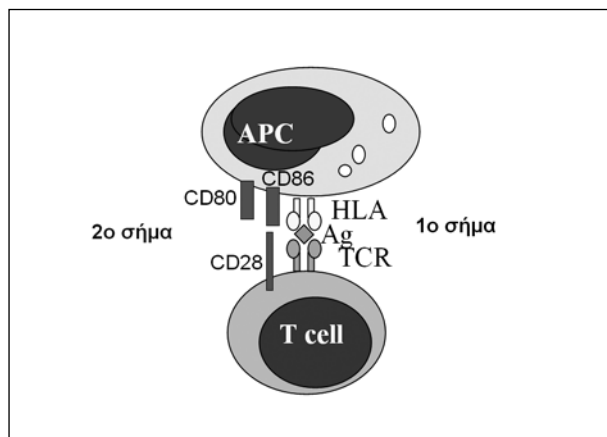
Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19 (2):113-117

Όροι ευρετηρίου: ανοσορρύθμιση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συνδिएγερτικά μόρια, μόριο CTLA-4, abatacept, belatacept

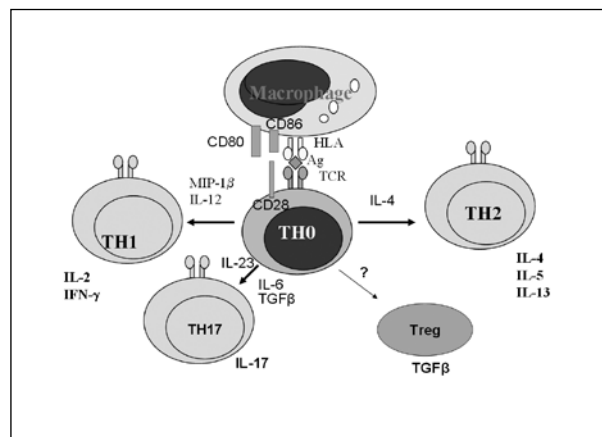
Η ανοσιακή απάντηση του T-λεμφοκυττάρου αρχίζει με την αναγνώριση του συμπλέγματος ενός αντιγονικού πεπτιδίου (Ag) με αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA (Ag/HLA) στην επιφάνεια του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου (δενδριτικό κύτταρο, Β-λεμφοκύτταρο, ή μακροφάγο) που γίνεται στον υποδοχέα αντιγόνου του T-λεμφοκυττάρου (T Cell antigen Receptor, TCR). Όμως, για την ενεργοποίηση του βοηθητικού T-λεμφοκυττάρου (T helper) απαι-



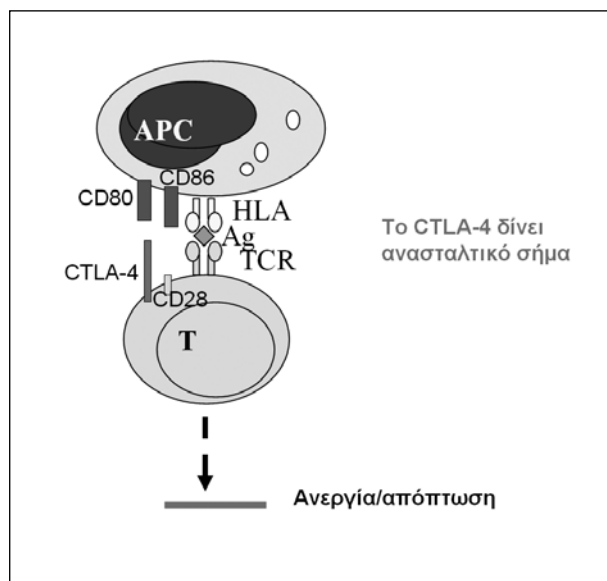
Δ/ντής σύνταξης, Ρευματολογική
Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα 41110



Εικόνα 1. Η σύνδεση CD28:CD80/CD86 παρέχει το 2^ο σήμα για την ενεργοποίηση του T λεμφοκυττάρου. Η αναγνώριση του συμπλέγματος αντιγόνου/HLA από τον TCR του λεμφοκυττάρου παρέχει το 1^ο σήμα για την ενεργοποίησή του.



Εικόνα 2. Το T λεμφοκύτταρο όταν ενεργοποιηθεί μπορεί να διαφοροποιηθεί σε TH1, ή TH2, ή TH17 εκτελεστικά κύτταρα, ανάλογα με το είδος της κυτταροκίνης (IL-12, ή IL-4, ή IL-21, και IL-6 μαζί με TGFβ, αντίστοιχα) που υπερτερεί στο άμεσο περιβάλλον του κυττάρου.



Εικόνα 3. Το CTLA-4 διακόπτει την ενεργοποίηση του T λεμφοκυττάρου. Μετά την ενεργοποίηση, το T λεμφοκύτταρο εκφράζει στην επιφάνεια το CTLA-4 που έχει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με το CD80/CD86 σε σχέση με το CD28. Έτσι, συνδέεται με το CD80/CD86 και μεταδίδει αρνητικό σήμα στον πυρήνα του T λεμφοκυττάρου.

τούνται δύο σήματα. Το 1^ο σήμα παρέχεται από την αντίδραση TCR-Ag/HLA, ενώ το 2^ο παρέχεται από τα συνδιεγερτικά μόρια. Τέτοια μόρια είναι το CD28 (στο T-λεμφοκύτταρο) που συνδέεται με τα CD80 και CD86 (στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο), και άλλα που αναφέρονται στον Πίνακα 1¹. Η σύνδεση CD28/CD80/86 μεταγχειριστικό σήμα για την παραγωγή ιντερλευκίνης-2 (IL-2), που είναι αυξητικός παράγοντας για το T-λεμφοκύτταρο (Εικόνα 1). Εάν δεν υπάρχει το 2^ο σήμα (από το συνδιεγερτικό μόριο CD28/CD80/86), το T-λεμφοκύτταρο υφίσταται απόπτωση ή μεταπίπτει σε ανεργία (anergy).

Ανάλογα με τον τύπο του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου (δενδρικό κύτταρο, μακροφάγο, Β-λεμφοκύτταρο), το είδος του αντιγόνου, τη συγγένεια σύνδεσης του αντιγονικού πεπτιδίου με το HLA, και τον τύπο των κυτταροκινών στο άμεσο περιβάλλον του, το T-λεμφοκύτταρο διαφοροποιείται και πολλαπλασιάζεται σε TH1 κύτταρα (παράγουν IFNγ), ή TH2 (παράγουν IL-4, IL-5, IL-13) ή TH17 κύτταρα (παράγουν IL-17 και κυτταροκίνες της οικογένειας της IL-17,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΥΝΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΤΟΥ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΤΕΣ ΤΟΥΣ

Συνδιεγερτικό Μόριο	Συνδέτης στο αντιγόνοπαρουσιαστικό κύτταρο
CD28	CD80, CD86
CD40L (CD154)	CD40
ICOS (στο TH2 κύτταρο)	ICOSL(B7-H)
OX40 (CD134)	OX40L(CD134L)
CD30	CD30L
4-1BB	4-1BBL
CD27	CD70
TIM1 (στο TH2 κύτταρο)	TIM4

όπως η IL-17A, η IL-17B, η IL-17C, η IL-17D, η IL-17E (IL-25) και η IL-17F). Φαίνεται επίσης ότι δημιουργούνται ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα (T-regulatory, Treg) που παράγουν το μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα-β (transforming growth factor β, TGFβ). Η κυτταροκίνη που υπερισχύει στο άμεσο περιβάλλον του, παίζει αποφασιστικό ρόλο στη διαφοροποίηση του Τ-λεμφοκυττάρου. Η IL-12 επάγει το μεταγραφικό παράγοντα STAT4 και τη διαφοροποίηση σε TH1 κύτταρα, η IL-4 επάγει το μεταγραφικό παράγοντα GATA-3 και τη διαφοροποίηση σε TH2 κύτταρα, ενώ ο TGFβ με τις IL-6 και IL-23 επάγουν το μεταγραφικό παράγοντα STAT3 και τη διαφοροποίηση σε TH17 κύτταρα (Εικόνα 2). Οι διάφοροι τύποι κυτταρικής απάντησης έχουν ξεχωριστές λειτουργίες. Τα TH1 κύτταρα είναι φλεγμονώδη και ενεργοποιούν τα μακροφάγα για την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση των ενδοκυτταρικών παθογόνων. Τέτοια ανοσιακή απάντηση υπάρχει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, και στην πολλαπλή σκλήρυνση. Τα TH2 κύτταρα ενεργοποιούν ηωσινοφίλα και μαστοκύτταρα και επάγουν την ίνωση. Τέτοια ανοσιακή απάντηση απαντά στη συστηματική σκλήρυνση, στις ελμινθικές λοιμώξεις και στην αλλεργία. Τα TH17 προσελκύουν χημειοτακτικά τα ουδετερόφιλα και είναι κυρίως φλεγμονώδη κύτταρα. Τέτοια ανοσιακή απάντηση υπάρχει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα Treg κύτταρα έχουν

ενεργό το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα FOXP3 με το οποίο καταστέλλουν διάφορα γονίδια. Τα Treg καταστέλλουν τους άλλους τύπους εκτελεστικών βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων και έτσι εμποδίζουν την αυτοανοσία².

Μετά την ενεργοποίηση του, το Τ-λεμφοκύτταρο εκφράζει στην επιφάνεια του το μόριο CTLA-4 (CD152) που έχει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με τα CD80 και CD86. Η σύνδεση CTLA-4/CD80/86 μετάγει αρνητικό σήμα στο Τ-λεμφοκύτταρο και αναστέλλει την ενεργοποίησή του (Εικόνα 3). Αυτό αποτελεί και τον κύριο διακόπτη διακοπής της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων που εμποδίζει την ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή τους. Η σημασία της σύνδεσης CTLA-4/CD80/86 έχει αποδειχθεί σε διαγονιδιακά ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου CTLA4 (CTLA4^{-/-}). Τα CTLA4^{-/-} ποντίκια έχουν συνεχή σύνδεση CD28/CD80/86 και επομένως ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα να αναπτύσσουν θανατηφόρο λεμφο-υπερλαστική και πολυοργανική αυτοάνοση νόσο¹. Με παρόμοιο ατυχή μηχανισμό, ένα διεγερτικό αντι-CD28 μονοκλωνικό αντίσωμα (MoAb), που προκαλεί διέγερση του CD28 και θετική μεταγωγή σήματος στα Τ-λεμφοκύτταρα, είχε ως αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή τους και την κατακλυσμαία έκλυση κυτταροκινών, εκδηλώνοντας κλινικά υπόταση, οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, νεφρική ανεπάρκεια, και διάχυτη εν-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΝΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΤΟΥ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΤΕΣ ΤΟΥΣ

Συνανασταλτικά Μόρια	Συνδέτης στο αντιγόνοπαρουσιαστικό κύτταρο
CTLA-4	CD80, CD86
PD-1	PDL1, PDL2
BTLA(στο TH1 κύτταρο)	?
TIM3	Galectin-9
?	B7-H3
?	B7-H4

CTLA-4= cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; PD-1= programmed Death-1; BTLA= B and T lymphocyte attenuator

δαγγειακή πήξη³. Όμως, η ελεγχόμενη διατήρηση της σύνδεσης CD28/CD80/86 που προκαλείται με την αναστολή του CTLA-4 με αντι-CTLA-4 MoAb αποτέλεσε νέα στρατηγική για τη θεραπεία του μελανώματος και εφαρμόστηκε με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσης 1 και 2⁴.

Η διακοπή της συνδιέγερσης CD28/CD80/86 έχει εφαρμοσθεί ως τρόπος ανοσορρύθμισης σε διάφορα ζωικά μοντέλα νόσων όπου κυριαρχεί η φλεγμονώδης ανοσιακή απάντηση (TH1) ή και η ανοσιακή απάντηση (TH17). Αντι-CD86 MoAb χορηγούμενο νωρίς σε μη παχύ διαβητικό ποντίκι (non obese diabetic, NOD), μοντέλο σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, μετριάξει την παγκρεατική β-νησιδίτιδα και το διαβήτη. Χορήγηση αντι-CD80 και αντι-CD86 MoAbs σε ποντίκι με επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα, μοντέλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, βελτιώνει την αρθρίτιδα. Παρομοίως, DBA/1 ποντίκια, με έλλειψη του CD28, είναι ανθεκτικά σε επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα. Η αναστολή του CD80 και του CD86 με το ανασυνδυασμένο μόριο CTLA4-FcIgG προκαλεί σε ποντίκια αναστολή της πειραματικής αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας, μοντέλο της πολλαπλής σκλήρυνσης¹.

Η διακοπή της συνδιέγερσης CD28/CD80/86 άρχισε να εφαρμόζεται σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Το abatacept είναι μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη αποτελούμενη από το εξωκυτταρικό

τμήμα του CTLA-4 και το Fc της IgG1 (CTLA4-FcIgG1, Orencia), που έχει τροποποιηθεί για να μην ενεργοποιείται το συμπλήρωμα. Το φάρμακο έχει εγκριθεί και χρησιμοποιείται με επιτυχία στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μετά την αποτυχία ενός αντι-TNFα παράγοντα^{5,6,7}. Μια άλλη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, το belatacept διαφέρει από το abatacept σε δυο αμινοξέα που αυξάνουν τη συγγένεια σύνδεσης με το CD80/86. Το belatacept χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία στη μεταμόσχευση νεφρού για την πρόληψη απόρριψης του μοσχεύματος⁸.

Έχουμε λοιπόν εισέλθει σε ένα νέο τρόπο θεραπείας νοσολογικών νοσημάτων, την ανοσορρύθμιση, όπου ο θεραπευτικός στόχος είναι η τροποποίηση της λειτουργίας των T- λεμφοκυττάρων.

ABSTRACT

Immunomodulation in rheumatoid arthritis

Sakkas L.I., MD, PhD

Rheumatology Department, Thessaly University School of Medicine, Larisa, Greece.

In order to be activated, T-cell requires two signals. The first comes from the recognition of antigen/HLA complex by T-cell antigen receptor (TCR), whereas, the second signal comes from

the interaction of the co-stimulatory molecules with their ligands. One of the best characterized co-stimulatory molecules on the T-cell is CD28, that binds to CD80 and CD86 on the antigen-presenting cell. Upon activation, T-cells express the CTLA-4 molecule on their surface that binds to CD80 and CD86 more avidly than CD28. CTLA-4/CD80/CD86 complex transfers a negative signal to T-cell that inhibits its activation. Interfering with CD28/CD80/CD86, we modify T-cell function therapeutically in various immune-mediated diseases.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(2):113-117

Key words: *immunomodulation, rheumatoid arthritis, co-stimulatory molecules, CTLA-4 molecule, abatacept, belatacept*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Trikudanathan S, Sayegh MH. The evolution of the immunobiology of co-stimulatory pathways:clinical implications. Clin Exp Rheumatol 2007;25(suppl 46):S12-21
2. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. Curr Opin Immunol 2007;19:652-7.
3. Suntharalingan G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A et al. Cytokine storm in phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Eng J Med 2006;355:1018-28.
4. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4). A novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. Cancer 2007;110:2614-27
5. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Eng J Med 2005;353:1114-23.
6. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russel AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144:865-76.
7. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of selective co-stimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis rheum 2006;54:2807-16
8. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanco G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 2005;353:770-81.