

Dr Leszek Ignatowicz

Konspekt wykładu: TOLERANCJA I UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Wprowadzenie

Bliższe poznanie mechanizmów regulacji tolerancji immunologicznej ma duże znaczenie medyczne. Immunolodzy prowadzący badania podstawowe oraz leczący cierpiących na choroby autoimmunizacyjne chcieliby poznać głębiej mechanizmy odpowiedzialne za upośledzenie czy brak tolerancji na własne antygeny (autoantygeny), co mogłoby stanowić podstawę opracowania strategii postępowania terapeutycznego w celu jej odbudowania u tych chorych. Natomiast w przypadkach przeszczepiania chorym ludziom komórek, tkanek czy narządów postępowanie lecznicze zmierza do indukowania lub utrzymania tolerancji na antygeny dawcy, co mogłoby umożliwić rezygnację z farmakologicznie wywoływanej immunosupresji, która jest nieswoista i obniża odporność pacjenta na infekcje czy chorobę nowotworową.

Możliwość uzyskania swoistej tolerancji na określony antygen jest także bardzo ważna dla obniżenia czy wyeliminowania niekorzystnych reakcji nadwrażliwości u pacjentów cierpiących na astmę i inne choroby alergiczne. Ważnym celem w poszukiwaniach nowych doskonalszych leków przeciwko chorobom infekcyjnym i nowotworowym jest przełamanie tolerancji na antygeny bakteryjne czy nowotworowe oraz wzmocnienie korzystnej reakcji immunologicznej.

O ile wywołanie tolerancji u zwierząt doświadczalnych jest możliwe i stosunkowo łatwe, o tyle u ludzi okazało się niezwykle trudne. Opracowano szereg wiarygodnych metod oceny tolerancji w układzie doświadczalnym, natomiast ocena stanu tolerancji u pacjentów jest nadal problematyczna.

W badaniach klinicznych głównym zadaniem jest poszukiwanie metod umożliwiających takie „przeprogramowanie“ komórek odpowiedzialnych za choroby autoimmunizacyjne lub za odrzucanie przeszczepów, by uzyskać ich wybiórczą inaktywację. Celem takiego postępowania jest wywołanie tolerancji na przeszczepione obce tkanki, aby układ odpornościowy traktował je jak własne.

Kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej odgrywają limfocyty T, posiadające powierzchniowe cząsteczki CD4 lub CD8, które wiążą cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC), odgrywające ważną rolę w typowaniu tkanek do przeszczepów. Cząsteczki CD4 charakteryzują się powinowactwem do cząsteczek MHC klasy II obecnych tylko na komórkach układu odpornościowego, natomiast cząsteczki CD8 posiadają powinowactwo do cząsteczek MHC klasy I, obecnych na wszystkich komórkach organizmu. Cząsteczki białkowe pochodzące z zakażających mikroorganizmów, czy przeszczepianej obcej tkanki, zwane antygenami, ulegają degradacji do peptydów w wyspecjalizowanych komórkach, nazywanych komórkami prezentującymi antygen (APC, Antigen Presenting Cells). Peptydy związane z cząsteczkami MHC są rozpoznawane przez limfocyty T jako antygeny za pomocą receptora TCR (T cell receptor).

Swoistość reakcji odpornościowych jest możliwa dzięki temu, że limfocyty są wyposażone w ogromną liczbę różnorodnych receptorów antygenowych, które są generowane losowo w czasie rozwoju w szpiku kostnym i w grasicy (każdy nowo powstający limfocyt ma inny receptor). Niektóre wykazują wysokie powinowactwo do peptydów pochodzących z białek swojego własnego organizmu, co z reguły powoduje, że giną, zanim dojrzeją do pełnienia przypisanej im funkcji. Inne, wykazujące wysokie powinowactwo do peptydów (antygenów) pochodzących z wirusów lub bakterii, z którymi nie zetknęły się podczas dojrzewania, stają się funkcjonalne.

Limfocyty te w wyniku swoistego rozpoznania określonego wirusa czy bakterii ulegają aktywacji i namnożeniu, co prowadzi do zwalczania zakażenia, a równocześnie do powstania znacznie większej liczby swoistych limfocytów zdolnych do skuteczniejszego rozpoznania i zwalczania tej samej infekcji w przypadku ponownego zakażenia. Zdolność do bardziej efektywnej reakcji na wtórne zakażenie przez ten sam drobnoustrój nazywamy pamięcią immunologiczną.

Mechanizm tolerancji immunologicznej

Centralna tolerancja: Limfocyty T rozwijają się w grasicy z niedojrzałych prekursorów charakteryzujących się ko-ekspresją cząsteczek: CD4 i CD8 oraz niskim poziomem ekspresji cząsteczek TCR. Los tych komórek jest zależny od rozpoznania cząsteczek MHC. Słabe związanie cząsteczek MHC umożliwia ich pozytywną selekcję, tzn. ratuje je od śmierci i stymuluje dojrzewanie. Silne związanie cząsteczek MHC prowadzi do negatywnej selekcji: wywołuje apoptozę, czyli samobójstwo komórek. Ginią również niedojrzałe limfocyty, których cząsteczki TCR w ogóle nie wiążą cząsteczek MHC.

Każde zaburzenie procesu selekcji w grasicy może umożliwić przeżycie i rozwój autoreaktywnych limfocytów T i zapoczątkować rozwój choroby. Tak więc śmierć autoreaktywnych limfocytów w grasicy odgrywa centralną rolę w utrzymaniu tolerancji na własne antygeny. Niedojrzałe limfocyty CD4+8+, które przeżyły dzięki pozytywnej selekcji, tracą cząsteczkę CD4 albo cząsteczkę CD8 i jako dojrzałe limfocyty CD4 i CD8 zasiedlają narządy limfatyczne, gdzie pozostają w stanie spoczynku do momentu spotkania z antygenem.

Dzisiejszy poziom zrozumienia procesów selekcji limfocytów w grasicy zawdzięczamy głównie badaniom na modelach myszy transgenicznych, u których wszystkie limfocyty T wyposażone są w jeden i ten sam receptor TCR.

Obwodowa tolerancja: negatywna selekcja autoreaktywnych komórek w grasicy nie jest procesem niezawodnym. Niektórym z nich udaje się uniknąć śmierci, co stwarza zagrożenie wywołania choroby autoimmunizacyjnej. Zagrożenie to jest minimalizowane dzięki istnieniu dodatkowych mechanizmów zapobiegających rozwojowi autoagresji ze strony układu odpornościowego.

Sekwestracja antygeny: w czasie swego rozwoju limfocyty mogą nie być ekspozowane na własne antygeny, które pojawiają się w późniejszym okresie życia lub których obecność jest ograniczona do niektórych narządów (np. mózg, oczy, jądra). Uwolnienie tych antygenów na skutek urazu czy zabiegu chirurgicznego może wywołać chorobę autoimmunizacyjną. Konsekwencją sekwestracji antygeny może być zjawisko zwane „clonal ignorance”.

Clonal ignorance: Autoreaktywne limfocyty T przeciwko własnym antygenom nieobecnym w grasicy mogą dojrzewać i migrować do obwodowych narządów limfatycznych i nigdy nie spotkać właściwego antygeny, gdyż uległ on sekwestracji w niedostępnych tkankach. Po pewnym czasie komórki takie ginią z powodu braku czynnika stymulującego (antygeny).

Śmierć w wyniku aktywacji: Aktywowane antygenem limfocyty T wykonują swe funkcje efektorowe, np. wytwarzają cytokiny – rozpuszczalne substancje, które regulują natężenie odpowiedzi immunologicznej lub uczestniczą w eliminacji komórek zakażonych bakteriami lub wirusem. Eliminacja antygeny prowadzi do apoptozy komórek efektorowych, która również odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu tolerancji. Kluczową funkcję pełni tutaj tzw. receptor śmierci Fas i jego ligand FasL. Spoczynkowe limfocyty T posiadają receptor Fas, lecz nie posiadają ligandę FasL, który pojawia się na komórkach aktywowanych. Połączenie receptora Fas z ligandem FasL na aktywowanych komórkach prowadzi do apoptozy. U myszy wykazujących

brak Fas i FasL rozwijają się ciężkie schorzenia limfoproliferacyjne i autoimmunizacyjne, które prowadzą do ich śmierci w ciągu 6 miesięcy, podczas gdy normalne myszy żyją około 2 lat. Podobne mutacje u ludzi prowadzą do choroby limfoproliferacyjnej nazwanej ALPS (Auto-immune Lymphoproliferative Syndrom).

Anergia: Rozpoznanie autoantygeny prezentowanego przez komórki APC, które nie mają cząsteczek CD80 czy CD86, wywołuje w limfocytach T stan anergii, czyli całkowitą niezdolność do późniejszego reagowania na stymulację tym antygenem. Aktywacja cząsteczki CTLA4 na limfocytach T również może prowadzić do anergii.

Regulatorowe komórki T: W ostatnich latach odkryto nową populację limfocytów T, którą nazwano regulatorowymi komórkami T (Treg). Są to limfocyty CD4, które charakteryzują się posiadaniem cząsteczki CD25 oraz swoistego czynnika transkrypcyjnego Foxp3. Mechanizmy hamowania funkcji limfocytów przez regulatorowe komórki T są bardzo różnorodne i słabo poznane. Mutacja genu Foxp3 u myszy i ludzi prowadzi do rozwoju ciężkiej, śmiertelnej choroby autoimmunizacyjnej.

Podsumowując, układ odpornościowy dysponuje szeregiem mechanizmów umożliwiających odróżnianie własnych tkanek od substancji obcego pochodzenia.

Wraz z moimi współpracownikami kontynuujemy badania nad naturalnymi mechanizmami regulującymi odpowiedź immunologiczną w celu opracowania metod przywracających auto-tolerancję w chorobach autoimmunizacyjnych, czy wywołujących swoistą tolerancję w stosunku do przeszczepianych narządów i tkanek.