

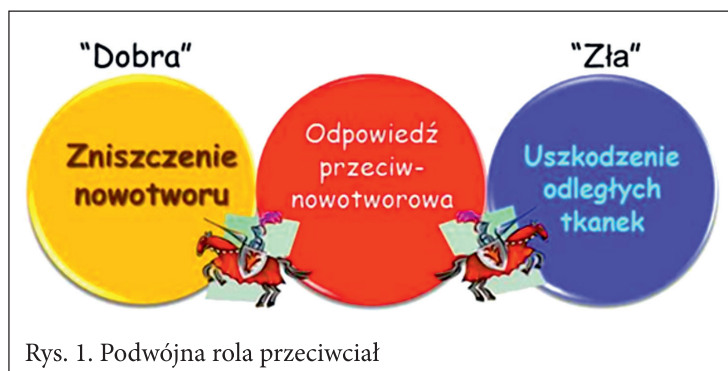
Prof. dr Grażyna Adamus

Streszczenie wykładu

MECHANIZMY AUTOIMMUNOLOGICZNE W DEGENERACYJNYCH CHOROBYCH OKA

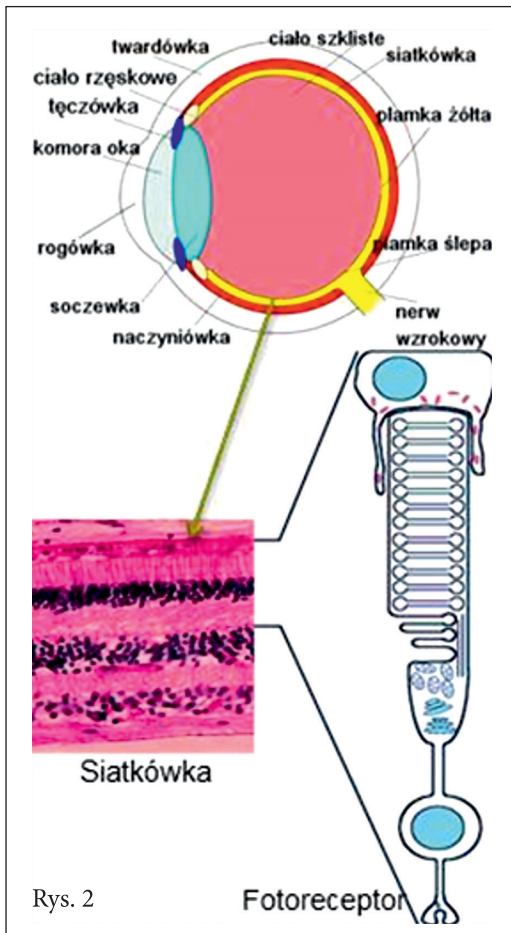
Układ immunologiczny stoi na straży naszego zdrowia i zazwyczaj bezbłędnie rozpoznaje wirusy i bakterie, skutecznie z nimi walcząc. Jednak zdarza się, że atakuje własne tkanki i rozpoczyna produkcję przeciwciał, które mogą je zniszczyć. Prowadzi to do rozwoju wielu chorób autoimmunologicznych, w tym chorób oka, które są podstawą badań naukowych prowadzonych w moim laboratorium. Koncentrujemy się na chorobach powodujących degenerację siatkówki i nerwu wzrokowego, wywołanych zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedzią autoimmunologiczną. Zrozumienie podstaw patogenezy choroby jest konieczne dla opracowania lepszej diagnostyki, jak również nowych i skutecznych terapii.

Moje zainteresowanie powiązaniem degeneracyjnych schorzeń układu nerwowego z chorobami nowotworowymi rozwijającymi się poza układem nerwowym zaczęło się od przypadku pacjentki, która w ciągu kilku miesięcy od wykrycia u niej choroby nowotworowej płuc, straciła wzrok z nieznanymi wtedy powodów. Nasze badania wykazały, że czasem u chorego dochodzi w komórkach nowotworowych do ekspresji białek charakterystycznych dla komórek nerwowych (siatkówki). W tym przypadku była to rekoweryna – białko wiążące wapń w fotoreceptorach. Ustaliliśmy, że białka guza indukują wówczas odpowiedź immunologiczną i w surowicy pojawiają się przeciwciała swoiste, działające zarówno na komórki rakowe, jak i komórki siatkówki. Prowadzi to do destrukcji obu rodzajów komórek, dlatego takie autoprzeciwciała odgrywają podwójną rolę immunopatologiczną: pozytywną i negatywną (Rys. 1). Takie powiązania chorobowe, jakimi są retinopatie towarzyszące chorobie nowotworowej, noszą miano



paranowotworowych zespołów neurologicznych. Najczęściej spotykane okulistyczne zespoły paranowotworowe to retinopatia współistniejąca z rakiem (CAR – *cancer associated retinopathy*) i retinopatia współistniejąca z czerniakiem (MAR – *melanoma associated retinopathy*).

Siatkówka z nerwem wzrokowym stanowi integralną część centralnego układu nerwowego. Jest to wrażliwa tkanka w tylnej części oka, która jest zbudowana z kilku warstw wyspecjalizowanych neuronów, przypominająca trochę błonę fotograficzną (Rys. 2). Sygnał świetlny zostaje zamieniony na impuls nerwowy w warstwie komórek fotoreceptorowych, którą tworzą



Rys. 2

Fotoreceptor

czopki (widzenie barw) i pręciki (widzenie przy niskim natężeniu światła). Czopki (6 milionów w ludzkim oku) znajdują się w większości w centralnej części siatkówki, nazywanej plamką żółtą. Około 120 milionów pręcików mieści się głównie w siatkówce obwodowej. Często pręciki podlegają uszkodzeniu i zanikowi przed czopkami.

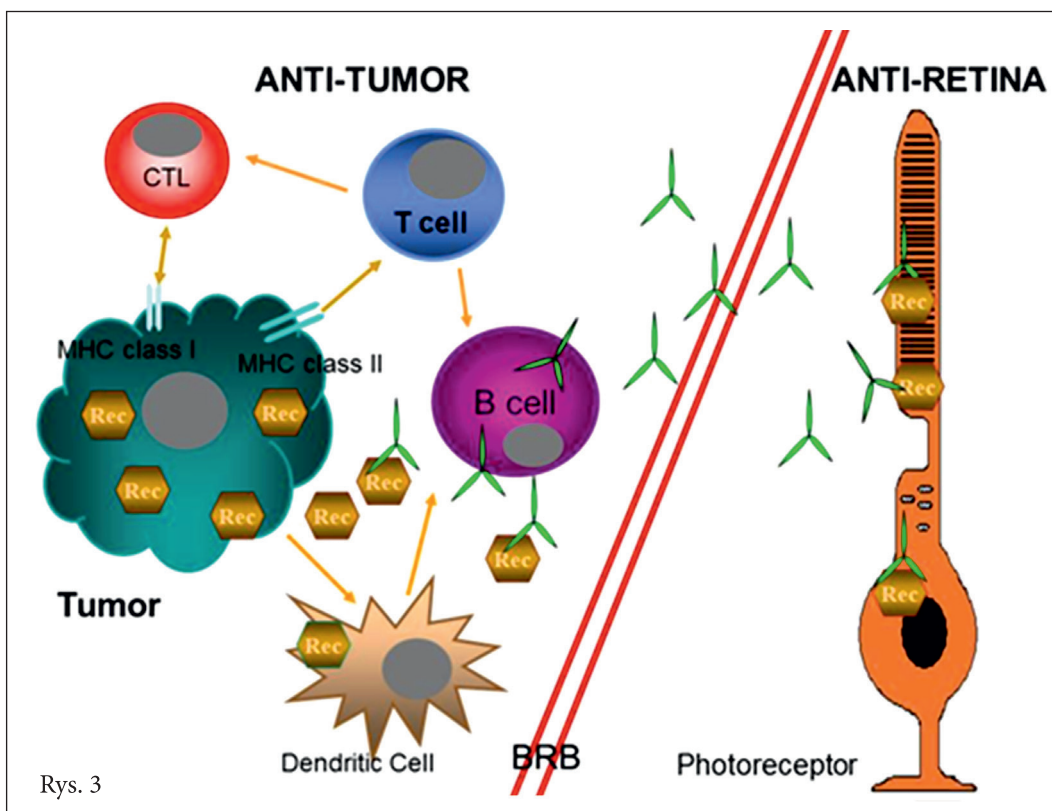
W surowicach chorych na CAR, a także u chorych, którzy mają oczne objawy podobne do CAR, ale nie mają rozpoznanego nowotworu, w czasie wstępnych badań okulistycznych pojawiają się przeciwciała przeciwko antygenom białkowym siatkówki. Taki zespół nazywamy retinopatią autoimmunologiczną (AR). Mechanizm immunopatogeny w CAR i AR wygląda podobnie, ale u pacjentów z retinopatią bez nowotworu antygeny siatkówki mogą pojawiać się poza okiem z powodów innych niż ich ekspresja przez komórki rakowe, np. na skutek uszkodzeń siatkówki (pręcików i czopków) i naczyniówki w procesach zapalnych i degeneracyjnych.

Wczesne badania nad immunopatologią zapalenia błony naczyniowej (*uveitis*) pokazały, że powodem indukcji reakcji autoimmunologicznej mogą być również podobieństwa antygenowe białek obcych, występujących w bakteriach czy wirusach,

do antygenów siatkówki (molekularna mimikra). W obydwu rodzajach schorzeń dochodzi do indukcji odpowiedzi zarówno humoralnej, jak i komórkowej. W moim laboratorium badając podłoże immunopatogenne powodujące degenerację fotoreceptorów postawiliśmy hipotezę, że w CAR są to głównie przeciwciała przeciwko antygenom siatkówki, a w nieinfekcyjnych stanach zapalnych naczyniówki i siatkówki (*autoimmune uveitis*) autoagresja rozwija się głównie przez aktywowane limfocyty T. Punktem wyjścia takich badań są poszukiwania swoistych przeciwciał oraz immunoreaktywnych limfocytów we krwi chorych.

W CAR molekularny mechanizm działania autoprzeciwciał na siatkówkę oparty jest na założeniu, że są one wstępną odpowiedzią na rosnący nowotwór. Jak pokazuje rycina (Rys. 3), antygeny uwolnione z komórek rakowych stymulują układ immunologiczny do produkcji między innymi swoistych autoprzeciwciał będących częścią odpowiedzi przeciwnowotworowej. Przeciwciała te z surowicy przedostają się przez barierę komórkową do siatkówki i tam penetrują komórki fotoreceptorów mających odpowiedni białkowy antygen. Udowodniliśmy, że większość przeciwciał skierowana jest przeciwko rozpuszczalnemu białkom, takim jak rekoweryna, enolaza, adolaza, a więc swoiste przeciwciała muszą dostać się do wnętrza komórki fotoreceptorowej.

Zidentyfikowaliśmy około 30 ważnych białek, które często odgrywają istotną rolę w funkcjach komórkowych, w tym fototransdukcji i glikolizy. Ich blokada prowadzi do utraty funkcji enzymatycznej i w następstwie do uszkodzenia fotoreceptorów. Byliśmy pierwszym laboratorium, które wykazało, że autoprzeciwciała przeciwko tym białkom są cytotoksyczne. Gdy hodowaliśmy żywe komórki siatkówki w obecności patogennych przeciwciał przeciw rekowerynie, te



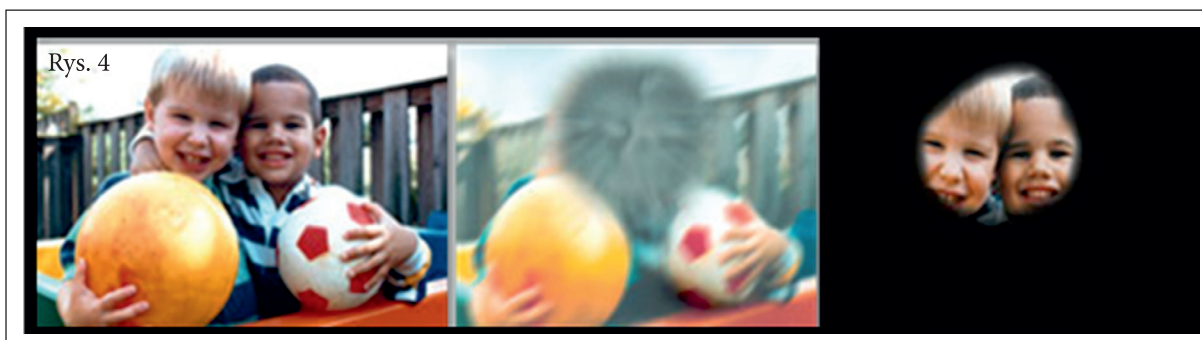
Rys. 3

komórki ulegały martwicy. Ustaliliśmy, że mechanizmem za to odpowiedzialnym jest tzw. programowa śmierć komórkowa, zwana apoptozą, charakteryzująca się kondensacją chromatyny i fragmentacją DNA.

W następnych latach wykazaliśmy, że różne przeciwiatakówkowe przeciwciała wnikają do komórki dzięki endocytozie, blokując funkcję białka antygenowego, co prowadzi do obniżenia pH, podwyższenia poziomu wapnia wewnątrzkomórkowego i do aktywacji procesu apoptozy, ale tylko wtedy, gdy jest obecny swoisty antygen. Normalne, nieswoiste przeciwciała nie mają takich właściwości. Komplement nie odgrywa większej roli w tego rodzaju cytotoxyczności komórkowej autoprzeciwciała.

Udało nam się również wykazać na modelach zwierzęcych, że wszczepienie (dożylnie lub bezpośrednio do oka) swoistych autoprzeciwciała przeciw rekowerynie lub enolazie powoduje ich dotarcie do odpowiednich komórek z antygenami obecnymi w siatkówce (np. fotoreceptory, komórki dwubiegunowe lub zwojowe) i wywołuje ich apoptozę. W przypadku działania autoprzeciwciała przeciw rekowerynie następuje martwica fotoreceptorów i zewnętrzna siatkówka staje się coraz cieńsza przez utratę komórek. Następuje również napływ makrofagów do siatkówki. Te procesy prowadzą do zaburzenia funkcji komórek, zaburzenia procesu widzenia i nieodwracalnej ślepoty tak u zwierząt, jak i u ludzi.

Równolegle z badaniami podstawowymi prowadzimy badania kliniczne chorych, którzy mieli szybko postępujące, niewyjaśnione w badaniu okulistycznym, pogorszenie wzroku oraz zaburzenia pola widzenia, sugerujące retinopatie paranowotworowe. Choroba taka atakuje ludzi w średnim wieku, zwykle po 50. roku życia. Zwyrodnienie siatkówki może być związane z różnymi nowotworami, na przykład nowotworami płuc, odbytnicy, piersi i narządów płciowych u kobiet, prostaty u mężczyzn, jak również z ziarnicą złośliwą i białaczkami. Ostatnie



nasze badania wykazały, że najszybciej rosnącą grupą chorych z tego typu zaburzeniami widzenia są chore na raka piersi. Retinopatie związane z czerniakiem (MAR) również są coraz częstsze i pojawiają się zwykle po rozpoznaniu czerniaka skóry.

Zwyrodnienie siatkówki charakteryzuje się utratą fotoreceptorowych komórek i jest główną przyczyną nieuleczalnej ślepoty. Do najbardziej charakterystycznych objawów w autoimmunologicznej retinopatii należą: nagłe i postępujące, bezbolesne pogorszenie wzroku z nocną ślepotą, światłowstręt, błyski przed oczami, zaburzenia widzenia barw oraz zmiany w funkcji komórek fotoreceptorowych. Zaburzenia w polu widzenia mogą dotyczyć części centralnej lub polegają na koncentrycznym zawężeniu pola widzenia (Rys. 4). Choroby te nie są zbyt częste, ale przez lata zgromadziliśmy największą na świecie kolekcję surowic (źródło przeciwciał) z klinicznymi opisami chorych. Próbujeśmy połączyć informacje z badań serologicznych z objawami okulistycznymi i ustalić biomarkery retinopatii dla określenia ryzyka utraty wzroku. Opracowaliśmy do tej pory 6 możliwych chorobowych fenotypów retinopatii związanych ze swoistymi przeciwciałami (rozpoznawcze biomarkery choroby).

Nasze badania nad przeciwciałami o swoistym działaniu przeciw białkom siatkówki zainteresowały klinicystów z całego świata i dlatego ponad 10 lat temu otworzyliśmy laboratorium diagnozujące retinopatie autoimmunologiczne i paranowotworowe (Ocular Immunology Laboratory OHSU). Naszym celem jest zastosowanie opracowanych przez nas testów w rozpoznawaniu zmian chorobowych w siatkówce, w ustalaniu najlepszego sposobu leczenia, a w pewnych przypadkach zwrócenie uwagi na możliwą obecność choroby nowotworowej. Rozpoznanie zespołu paranowotworowego ma w takich sytuacjach ogromne znaczenie ze względu na możliwość wyleczenia nowotworu na wczesnym etapie jego rozwoju. Prowadzone przez nas badania naukowe są dobrym przykładem twórczego powiązania badań podstawowych z klinicznymi w dziedzinie chorób autoimmunologicznych oka.