

Τα Β κύτταρα ως στόχος θεραπείας στη συστηματική σκλήρυνση

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ,
MD, DM, PhD (UK)

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(4):289-290

Η συστηματική σκλήρυνση (ΣΣ) χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ίνωση και μικροαγγειοπάθεια. Τα τελευταία χρόνια έγινε γνωστό ότι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια της ΣΣ με την ενεργοποίηση των Τ-και Β-λεμφοκυττάρων¹. Ο ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΣΣ φαίνεται στον Πίνακα 1. Τα Β-λεμφοκύτταρα είναι ενεργοποιημένα και παράγουν πληθώρα αυτοαντισωμάτων. Μέσω των αντισωμάτων έναντι του ενδοθηλίου, της ινοβλάστης, ή του υποδοχέα του αιμοπεταλιογενούς αυξητικού παράγοντα, ενεργοποιούν τις ινοβλάστες σε ινωσιογόνο φαινότυπο. Η σημασία των Β-λεμφοκυττάρων διευκρινίσθηκε περαιτέρω σε ζωικά μοντέλα ίνωσης. Οι ποντικοί με τεταμένο δέρμα (tight-skin-1, TSK-1/+) αναπτύσσουν αυτόματα ίνωση τους πρώτους δυο μήνες της ζωής τους. Η χορήγηση σε νεογνά ποντικών TSK-1/+ θεραπείας κατά των Β-λεμφοκυττάρων με αντί-CD20 ή με αντί-BAFF (έναντι του ενεργοποιητικού παράγοντα του Β-λεμφοκυττάρου) ή με αντί-CD40L (έναντι του συνδέτη του CD40) μονοκλωνικά αντισώματα μείωσε την ίνωση. Σε ποντικούς με ίνωση από ενέσεις bleomycin, ενεργοποιούνται τα Β-λεμφοκύτταρα, ώστε να παράγουν ινωσιογόνες κυτταροκίνες μέσω του toll-like receptor (TLR-4), ενώ έλλειψη του CD19 μειώνει την ίνωση αναστέλλοντας τη σηματοδότηση του TLR-4².

Η συμμετοχή των Β-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΣΣ οδήγησε σε θεραπευτικές δοκιμές με στόχο τα Β-λεμφοκύτταρα, σε μικρό αριθμό ασθενών. Πριν μερικά χρόνια δόθηκε ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρίνης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα¹. Η απάλειψη των Β-λεμφοκυττάρων με το αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (Rituximab) που δόθηκε πρόσφατα σε μικρή ομάδα ασθενών με ΣΣ είναι πολύ πιθανό να ανοίξει το δρόμο για το

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΩΝ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

A. Υπάρχει ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων:

- Υπερ-γαμμασφαιριναιμία
- Πληθώρα αυτοαντισωμάτων
- αντιπυρηνικά αντισώματα
- αντί-DNA
- έναντι-τοποϊσομεράσης I αντισώματα
- αντικεντρομεριδικά αντισώματα
- αντισώματα έναντι ινοβλάστης
- αντισώματα έναντι ενδοθηλίου
- αντισώματα έναντι του υποδοχέα του αιμοπεταλιογενούς αυξητικού παράγοντα (PDGFR)
- Υπερέκφραση CD19 (θετικός ρυθμιστής της ενεργοποίησης του Β κυττάρου)
- Διήθηση με Β λεμφοκύτταρα σε πνεύμονες με SSc-ILD

B. Τα Β λεμφοκύτταρα προκαλούν ίνωση μέσω αντισωμάτων:

- αντί-ινοβλάστης
- αντί-ενδοθηλίου
- αντί-PDGFR

Γ. Σε μοντέλα ίνωσης η θεραπεία με αντισώματα έναντι του Β-λεμφοκυττάρου μειώνει την ίνωση.

σχεδιασμό κατάλληλα τυχαιοποιημένων τυφλών μελετών. Το Rituximab βελτίωσε τη σκληρία του δέρματος και μείωσε το κολλαγόνο του δέρματος την 24η εβδομάδα³.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι φάρμακα έναντι των Τ- ή των Β-λεμφοκυττάρων είναι τα καταλληλότερα για ασθενείς με ΣΣ μικρής διάρκειας, όπου στις βλάβες υπάρχουν μεγαλύτερες διηθήσεις με χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ οι αναστολείς των c-Abl κινάση /PDGF (Gleevec) φαίνεται να είναι οι πιο κατάλληλοι για ασθενείς με νόσο μακράς διάρκειας, όπου η ίνωση κυριαρχεί στις βλάβες¹.

ABSTRACT

B cells as therapeutic target in systemic sclerosis

Sakkas L. I., MD, DM, PhD(UK)

Editor, Associate Professor of Medicine and Rheuma-

logy, Medical School, Thessaly University

Hellenic Rheumatology 2008, 19(4):289-290

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanism of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheum* 2006; 2:679-85.
2. Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, Ogawa F, Hara T, Muroi E, et al. CD19 regulates skin and lung fibrosis via toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172:1650-63.
3. Smith VP, van Praet JT, Vandooren BRM, Cruyssen BV, Naeyaert J-M, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* published online Dec22, 2008.