

Imunomodulační vlastnosti intravenózního imunoglobulinu

MUDr. Jiří Piřha

MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Intravenózní imunoglobulin je biologický přípravek, vyráběný z plazmy zdravých dárců. Jeho relativní bezpečnost a komplexní imunomodulační účinky ovlivňují jeho stoupající spotřebu u zánětlivých a autoimunitních chorob, zejména v neurologii. Přehledný článek shrnuje dosavadní poznatky o mechanismech účinku intravenózního imunoglobulinu s ohledem na různé fragmenty molekuly imunoglobulinu G.

Klíčová slova: intravenózní imunoglobulin, imunomodulace, autoimunitní choroby.

Immunomodulatory properties of intravenous immunoglobulin

Intravenous immunoglobulin is a biological product, manufactured from plasma of healthy donors. Its relative safety and complete immunomodulatory effects affect its consumption rising in inflammatory and autoimmune diseases, notably in neurology. This review article summarizes the current knowledge on the mechanisms of action of intravenous immunoglobulin with respect to different fragments of immunoglobulin molecules G.

Key words: intravenous immunoglobulin, immunomodulation, autoimmune diseases.

Neurol. praxi 2014; 15(5): 258–260

Úvod

Intravenózní imunoglobulin (IVIG) je sterilní, purifikovaný krevní produkt, získaný ze séra 1 000–15 000 dárců. Obsahuje více než 95 % imunoglobulinu G (IgG), jen stopové množství IgA a IgM. První reference o podání IVIG jsou z r. 1981 u idiopatické trombocytopenické purpury u dětí (Imbach et al., 1981). O té době se používá v mnoha dalších indikacích, především u neurologických autoimunitních onemocnění (Špalek, 2011). V roce 2012 byl IVIG podán u neurologických pacientů až v 41 % (všechny ostatní indikace činily 59 %). Celosvětová produkce IVIG prudce stoupá. Zatímco v roce 1990 bylo spotřebováno 15,7 tun, v roce 2014 se předpokládá produkce 119,2 tun produktu.

Molekula IgG je monomér, skládá se ze dvou lehkých a dvou těžkých řetězců. Zatímco lehké řetězce jsou složeny z jedné variabilní a jedné konstantní imunoglobulinové domény, těžké řetězce mají kromě jedné variabilní 3 konstantní domény. Část IgG, která váže antigen, se označuje jako Fab (obsahuje variabilní domény). Fragment, skládající se z konstantních domén, se označuje jako Fc. IVIG má mnohočetné imunomodulační účinky, kterými zasahuje do imunopatogeneze různých autoimunitních chorob, zprostředkovaných protilátkami, ale i T buňkami. Přehled předpokládá mechanizmů účinku je patrný z obrázku 1.

Effekt prostřednictvím Fab

Komerční IVIG obsahuje specifický repertoár protilátek, neutralizujících širokou škálu antigenů, včetně patogenů a superantigenů, jsou však

rozdíly dle šarží výrobku (Takei et al., 1993). Bylo prokázáno, že IVIG má také značný inhibiční účinek na proliferaci mitogenem vyvolané odpovědi T buněk in vitro. In vivo dochází k potlačení proliferace antigen specifických T lymfocytů, aniž by docházelo k indukci apoptózy (Aktas et al., 2001).

Polyklonální IgG mají výrazný efekt na T i B buňky. Suprimují Th17 lymfocyty, podporují produkci protektivních CD4/CD25/FoxP3 pozitivních T regulačních buněk, indukci Th1/Th2 „shiftu“ a inhibici CD8 cytotoxických lymfocytů. Dalším efektem je inhibice T buněčné interakce s antigen prezentujícími buňkami prostřednictvím vazby na T buněčný receptor, HLA molekuly a kostimulační molekuly, např. CD28 (Buttmann et al., 2013). IVIG může prostupovat hematoencelickou bariérou (HEB) a zároveň blokuje vstup autoreaktivních buněk přes HEB.

Vlivem IVIG dochází u B buněk ke snížení exprese koreceptorů a agregaci B buněčných receptorů. IVIG rovněž indukuje supresi signalizace fosfoinositol 3-kinázy, která hraje centrální roli v mechanismech ovlivňujících apoptózu B buněk. Dochází k modifikaci genové exprese, což vede k dlouhodobému, ale reverzibilnímu útlumu aktivity B lymfocytů. Bylo zjištěno, že IVIG potlačují i produkci B lymfocyty aktivačního faktoru (Séité et al., 2014).

Řada studií ukazuje, že IVIG způsobuje blokadu buněčné proliferace ve fázi G0/G1 a inhibuje buňky po vstupu do S fáze. IVIG snižuje adhezi T buněk na extracelulární matrix po aktivaci fytohemaglutininem nebo phorbol myristate

acetátem a obsahuje protilátky proti vazebnému místu extracelulární matrix a $\beta 1$, $\beta 3$ a $\beta 5$ integrinům (Vassilev et al., 1999).

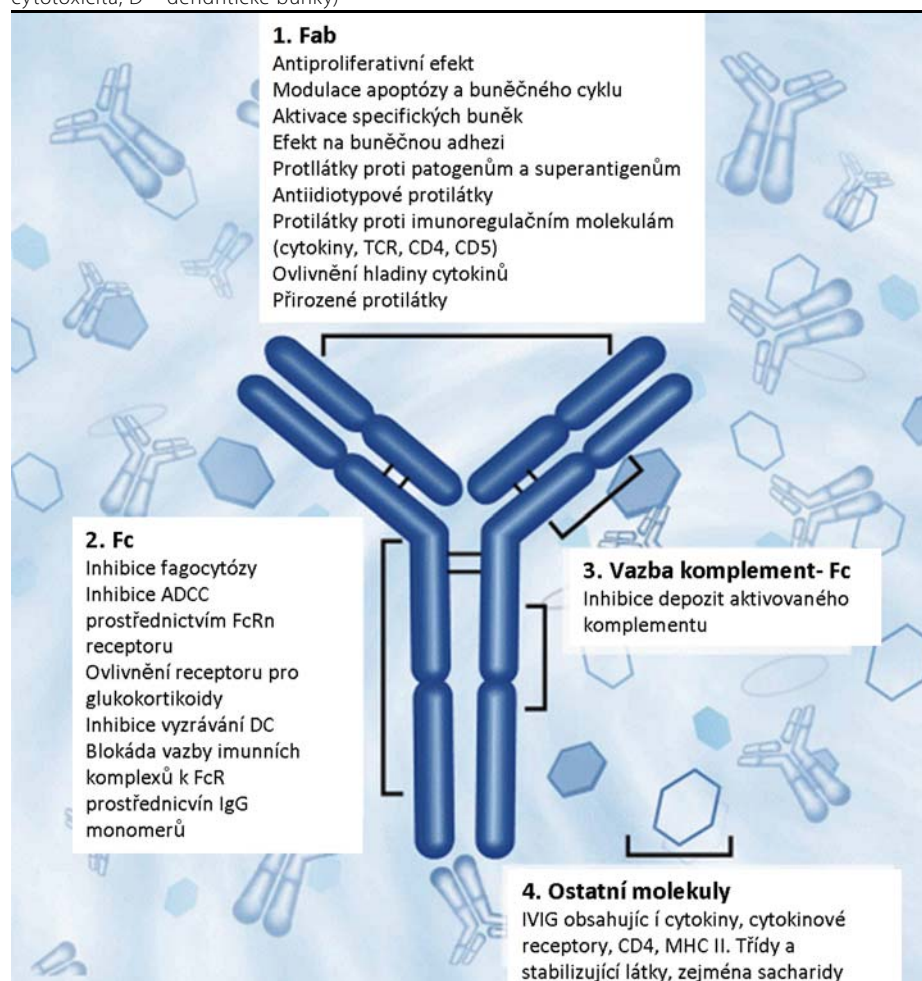
IVIG obsahuje antiidiotypové protilátky, zodpovědné za účinnou terapeutickou odpověď u protilátkově zprostředkovaných autoimunitních onemocnění. Jsou přítomné i protilátky proti celé řadě imunologicky významných molekul, jako je interleukin (IL)-1 α , tumor nekrotizující faktor (TNF)- α a interferon (IFN)- γ , proti beta řetězci T buněčného receptoru a také proti povrchovým znakům CD5 a CD4 (Jolles et al., 2005).

Effekt prostřednictvím vazby na Fc receptor

Vazba Fc domény na Fc receptory (FcR) může probíhat buď inhibičně, prostřednictvím Fc γ receptoru IIB (Fc γ RIIB) nebo aktivačně vazbou na FcR I a III (Fc γ RI, Fc γ RIII). Fc γ RIII jsou nezbytné pro funkci Fc regionu. Vazba IVIG k Fc γ RIIB deaktivuje fagocytózu. V tomto procesu je nutná účast faktoru stimulující kolonie 1, závislého na makrofázích, který působí jako „senzor“ pro Fc oblast. To má za následek indukci Fc γ RIIB na CSF-1 nezávislých makrofázích, což zvyšuje práh pro vznik zánětu, zprostředkovaném Fc γ RIII (Bruhns et al., 2003).

Vazba na FcR inhibuje diferenciaci, maturaci a funkci dendritických buněk (DC). IVIG snižuje sekreci IL-12 zralými DC. IVIG indukovaná snížená regulace kostimulačními molekulami, spojená s modulací cytokinové sekrece ústí do inhibice autoreaktivních T lymfocytů, u kterých dochází ke snížené aktivaci a proliferaci (Bayry et al., 2003).

Obrázek 1. Imunomodulační funkce intravenózního imunoglobulinu (IVIG). 1. Funkce, zprostředkované variabilní oblastí Fab. 2. Funkce Fc regionu. 3. Aktivita zprostředkovaná vazbou komplementu na Fc. 4. Funkce ostatních molekul. (TCR – T buněčný receptor, ADCC – protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita, D – dendritické buňky)



IVIG může interferovat s ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita) tím, že soustředí s protilátkami proti antigenům o navázání na FcR. Kromě toho, monomerní IgG, obsažený v IVIG může blokovat přístup agregovaného IgG k FcγRIII. IVIG může působit synergicky s dexametazonem v potlačení aktivity lymfocytů, což se projevuje zlepšenou vazebnou aktivitou k receptoru pro glukokortikoidy (Spahn et al., 1999).

Relativní zvýšená aktivace a inhibice FcR a tím i celkový účinek IVIG je ovlivněn celkovou bilancí cytokinů. Th1 cytokiny, např. IFN-γ a TNF-α, indukují aktivaci FcR a snižují inhibiční FcR prostřednictvím FcγRIIB. Th2 cytokiny, zejména IL-4 a IL-13 mají opačný účinek. Tento rozdíl v kontrole exprese FcR a tedy odpověď na IVIG může být vlivem makrofágů, které snižují produkci IL-12, a tím i Th1 cytokinů.

Vazba komplementu na Fc

Některé další imunomodulační účinky IVIG jsou spojené s modulací komplementu. Interakce s komplementem předchází tvorbě membrány atakujícího komplexu a navazující komplementem zprostředkované tkáňové poškození. IVIG váže

aktivovaný komplement C3b a C4b, čímž omezuje tvorbu depozit v cílových tkáních. Vysoké dávky IVIG inaktivují imunitní komplexy a selektivně zmírňují aktivitu komplementu (Bayry et al., 2003).

Imunomodulační vlastnosti jiných látek

IVIG obsahuje celou řadu cytokinů a dalších molekul včetně solubilních inhibitorů cytokinů, solubilní CD4 a hlavního histokompatibilního komplexu II. třídy. Stabilizátory, zejména některé sacharidy (maltóza, sacharóza) mohou inhibovat fytohemagglutinin a v menší míře i phorbol myristate acetatem indukovanou proliferaci odpovědi in vitro (Alder et al., 1996).

Ne zcela jasným mechanismem, nejspíše ale prostřednictvím oligocytárních prekurzorových buněk může IVIG ovlivňovat remyelinizaci, jak bylo doloženo u experimentální autoimunitní encefalomyelitidy a neuritidy (Stangel et al., 2003)

Závěr

Je zřejmý značný pokrok v pochopení imunomodulačních mechanismů, zodpovědných za te-

rapeutický efekt IVIG u zánětlivých a autoimunitních chorob. Mechanismus účinku je komplexní, spočívající v modulaci exprese a funkce FcR, interferenci s aktivací komplementu a cytokinové sítě, ovlivněním antiidiotypových protilátek a efektem na aktivaci diferenciace a efektorových funkcí T a B buněk. Lze předpokládat, že v nejbližší době budou k dispozici další poznatky, které objasní zatím neznámé imunomodulační účinky IVIG.

Literatura

1. Alder LB, Morgan LA, Spickett GP. Contribution of stabilizing agents present in intravenous immunoglobulin preparations to modulation of mononuclear cell proliferation in vitro. *Scand J Immunol* 1996; 44: 585–591.
2. Aktas O, Waiczies S, Grieger U, Wendling U, Zschenderlein R, Zipp F. Polyspecific immunoglobulins (IVIg) suppress proliferation of human (auto) antigen-specific T cells without inducing apoptosis. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 160–167.
3. Bayry J, Thirion M, Misra N, Thorenor N, Delignat S, Lacroix-Desmazes S, Bellon B, Kaveri S, Kazatchkine MD. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory disease. *Neurol Sci* 2003; 24: S217–S221.
4. Bruhns P, Samuelsson A, Pollard JW, Ravetch JV. Colony-stimulating factor-1-dependent macrophages are responsible for IVIG protection in antibody-induced autoimmune disease. *Immunity* 2003; 18: 573–581.
5. Buttmann M, Kaveri S, Hartung HP. Polyclonal immunoglobulin G for autoimmune demyelinating nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(8): 445–457.
6. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228–1231.
7. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005; 142(1): 1–11.
8. Saité JF, Goutsmet C, Youinou P, Pers JO, Hillion S. Intravenous immunoglobulin induces a functional silencing program similar to anergy in human B cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(1): 181–188.
9. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, Szefer SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421–426.
10. Stangel M, Bernard D. Polyclonal IgM influence oligodendrocyte precursor cells in mixed glial cell cultures: implications for remyelination. *J Neuroimmunol.* 2003; 138(1–2): 25–30.
11. Spalek P. Intravenózní imunoglobulin v léčbě autoimunitních neurologických onemocnění. *Neurol praxi* 2011; 12(6): 398–402.
12. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; 91: 602–607.
13. Vassilev TL, Kazatchkine MD, Duong Van Huyen JP, Mekrache M, Bonnin E, Mani JC, Lecroubier C, Korin D, Baruch D, Schriever F, Kaveri SV. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIG). *Blood* 1999; 93: 3624–363.

Článek doručení redakci: 23. 6. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2014

MUDr. Jiří Pitha

MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení
KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Kateřinská 30, 128 21 Praha 2
Pitha.J@seznam.cz

