



Nowe spojrzenie na rolę wrodzonego układu odporności w twardzinie układowej

Michael R. York

Section of Rheumatology,
Boston University
Medical Campus,
72 East Concord St,
Evans 501, Boston, MA
02118, USA
mikyorck@bu.edu

Expert Rev. Clin. Immunol.
7(4), 481–489 (2011)

Dermatologia po
Dyplomie 2012;3(3):34-45

STRESZCZENIE

W ostatnich latach wykazano, że wrodzony układ immunologiczny odgrywa rolę w patogenezie wielu chorób autoimmunologicznych, do których należy toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Ponieważ twardzina układowa (SS) charakteryzuje się występowaniem przeciwciał zbliżonych do tych, których obecność stwierdzono w toczeniu, badacze skupili uwagę na roli wrodzonej odporności również w SS. Tezę tę potwierdzają wyniki najnowszych badań genetycznych. Odmienne niż w SLE i innych pokrewnych chorobach autoimmunologicznych, u chorych na SS dochodzi ponadto do patologicznego włóknienia skóry i narządów wewnętrznych. Element włóknienia jest obecny również w zespołach wywołanych działaniem rozpuszczalników organicznych, pyłu krzemowego czy bleomycyny. W niedawnych badaniach poświęconych SS i chorobom pokrewnym, stwierdzono że odporność wrodzona może stymulować proces zapalny i włóknienie. W tym artykule prezentowane są najnowsze odkrycia dotyczące poznania roli, jaką w patogenezie SS odgrywają komórki uczestniczące we wrodzonej odpowiedzi układu immunologicznego oraz receptory rozpoznające określone wzorce strukturalne. Przedstawiono również znaczenie aktywacji komórek dendrytycznych.

SŁOWA KLUCZOWE

Kompleksy immunologiczne, inflamasom, układ odpornościowy odpowiedzi wrodzonej, interferon, komórki tuczne, skleroderma, twardzina układowa, receptory toll-podobne

Twardzina układowa (systemic sclerosis, SS) charakteryzuje się obecnością zmian naczyniowych, włóknienia i zaburzeń autoimmunologicznych. Ostatnia z tych cech często obejmuje produkcję swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom jądrowym, takim jak białka wiążące centromery, topoizomeraza DNA, białko rybosomalne fibrylaryna, polimeraza RNA i białka rybosomalne Th/To. Obecność przeciwciał oraz autoreaktywnych limfocytów B i T wskazuje na zaburzenia w układzie odporności nabytej. Dopiero niedawno zwrócono uwagę na jednocześnie występujące niewłaściwe nakierowanie wrodzonej odpowiedzi odpornościowej. Podczas gdy odpowiedź nabyta jest swoista względem określonych epitopów obecnych na powierzchni patogenu i jest wynikiem rearanżacji genów w limfocytach B i T służących wypracowaniu swoistej i silnej odpowiedzi odpornościowej przeciwko danemu patogenowi, odpowiedź nabyta jest uruchamiana natychmiast linią obrony przed różnymi patogenami opartą na rozpoznawaniu wzorców strukturalnych/antygenów typowych dla mikroorganizmów. Układ wrodzonej odpowiedzi odpornościowej działa na drodze pobudzenia procesów zapalnych i promocji budowania swoistej odpowiedzi nabytej skierowanej przeciwko patogenowi. Rola odporności wrodzonej, wyprzedzającej silną odpowiedź nabytą na dany antygen, jest znana od dawna i stanowi podstawę szczepień z dodatkiem adiuwantów czyli cząsteczek uruchamiających receptory odpowiedzi na okreś-

lone wzorce (struktury) (pattern recognition receptors, PRR) należące do wrodzonego układu odpornościowego. Identyfikacja i poznanie właściwości niektórych PRR doprowadziły do wielu ważnych odkryć w dziedzinie patogenezy chorób autoimmunologicznych. W tym artykule skoncentrowano się na najnowszych odkryciach dotyczących roli genetyki i immunologii układu odporności wrodzonej w przebiegu SS.

Receptory rozpoznające wzorce (receptory toll-podobne i inne)

Układ odporności wrodzonej szybko odpowiada na pojawienie się w organizmie gospodarza określonych strukturalnych motywów lub wzorców, które znacznie częściej występują u mikroorganizmów niż u ich gospodarzy – ssaków. Do tych struktur należą niezmetylowane DNA bogate w pary nukleotydowe CpG, dwuniciowe RNA oraz składniki ścian komórkowych bakterii. Receptory rozpoznające wzorce ulegają ekspresji zarówno na powierzchni komórek układu odpornościowego, jak i komórek nabłonka i mezenchymy, w tym fibroblastów.

Pośród PRR najważniejszą rolę pełnią receptory toll-podobne (Toll-like receptors, TLR). Rodzina TLR charakteryzuje się strukturą zbliżoną do receptora IL-1 i obejmuje zarówno receptory zewnątrzkomórkowe, jak i endosomalne. Należące do niej receptory ewoluowały w kierunku rozpoznawania szerokiego wachlarza składników patogenów. Wszystkie TLR, z wyjątkiem TLR-3, przekazują sygnały za pośrednictwem cząsteczki adaptorowej MyD88. Rodzinę TLR można podzielić na dwie grupy. Pierwsza występuje na powierzchni komórek i rozpoznaje wzorce obecne przede wszystkim na bakteriach, mikobakteriach, grzybach i pasożytach. Ta grupa TLR obejmuje TLR-1, -2, -4, -5, -6 i -10. Spośród nich TLR-2 i TLR-4 wydają się odgrywać największą rolę w rozwoju SS. Bleomycyna, często wykorzystywana jako czynnik indukujący włóknienie w modelach śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia skóry w SS, jest ligandem TLR-2.¹

Druga grupa TLR występuje przede wszystkim wewnątrz komórek, w endosomach. Te endosomalne TLR obejmują TLR-3 (dsRNA), TLR-7 i -8 (ssRNA) oraz TLR-9 (jednoniciowe, bogate w pary CpG słabo zmetylowane DNA). Przypuszcza się, że ta grupa TLR uczestniczy w patogenezie toczenia rumieniowatego układowego (SLE) oraz, na co wskazują wyniki nowszych badań, również w patogenezie SS. Ponieważ zarówno w SLE, jak i SS cele przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych są podob-

ne, najnowsze odkrycia dotyczące SLE prawdopodobnie przyczynią się także do lepszego zrozumienia SS.

W niedawnych badaniach poświęconych SLE wykazano kluczową rolę, jaką pełni rozpoznawanie przez TLR DNA lub RNA gospodarza. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i niewłaściwej stymulacji układu odporności wrodzonej. W takim paradygmacie przeciwciała przeciwko DNA wiążą się do receptora Fc na plazmacytoidalnych komórkach dendrytycznych (plasmacytoid dendritic cells, pDC), co prowadzi do internalizacji i dostarczania kompleksów immunologicznych zawierających kwas nukleinowy do przedziałów endosomalnych, gdzie obecne są TLR-9. TLR-9 rozpoznaje jednoniciowe DNA z niezmetylowanymi motywami CpG, powszechnie występującymi w materiale bakteryjnym czy wirusowym, ale nie w DNA ssaków. Wykazano podobną aktywację kompleksami immunologicznymi zawierającymi RNA; kompleksy te aktywują TLR-7 i TLR-8, także występujące w endosomach. Wyniki nowszych badań nad SS wskazują, że podobne procesy mogą mieć miejsce także w tym schorzeniu.

Po aktywacji tych endosomalnych TLR komórka, a zwłaszcza „komórka produkująca naturalny interferon”, obecnie nazywana pDC, szybko wytwarza duże ilości interferonu I (IFN). W SLE tzw. sygnaturę interferonową, czyli zestaw genów podlegających silnej regulacji przez IFN w krążących w krwi obwodowej komórkach jednojądrzastych, zidentyfikowano metodą mikromacierzy, analizując ekspresję mRNA wszystkich genów w genomie człowieka. Wykazano, że sygnatura IFN koreluje z ciężkością choroby w toczeniu.²⁻⁸ Występowanie podobnej sygnatury potwierdzono u chorych z SS.⁹⁻¹¹ Nie potwierdzono jeszcze korelacji z aktywnością choroby czy śmiertelnością w SS. Bos i wsp. zidentyfikowali jednak niedawno związek między owrzodzeniem palców a obecnością sygnatury IFN u chorych na SS.⁹

Kolejnym dowodem na rolę, jaką TLR-9 odgrywa w SS, jest stymulacja przez surowicę chorych na SS, a zwłaszcza chorych z przeciwciałami przeciwko topoisomerasie, produkcji IFN α .¹² Kim i wsp. wykazali, że podobnie jak w przypadku SLE, obecne u chorych na SS kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe mogą stymulować sygnaturę IFN i produkcję IFN. Co ciekawe, choć sygnaturę IFN obserwuje się zarówno u chorych ze zmianami uogólnionymi (diffuse SS), jak i w postaci ograniczonymi stwardnieniami. (ISS) surowice chorych na postać ISS, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko centromerom, nie stymulują produkcji IFN. Interferon typu I obejmu-

je 13 podtypów IFN α i β . Zarówno IFN α , jak i IFN β przekazują sygnały za pomocą wspólnego receptora IFNAR. Produkcja IFN α/β jest inicjowana we wczesnych etapach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na patogeny wirusowe; jednym z najważniejszych szlaków w SLE jest aktywacja TLR rozpoznających ssRNA i ssDNA, TLR-7, TLR-8 i TLR-9. Aktywacja TLR prowadzi do wiązania MyD88 do czynnika regulatorowego IFN (IFN regulatory factor, IRF) 7 i bezpośredniej stymulacji syntezy IFN α .¹³ Dodatnia pętla zwrotna występuje także w przypadku aktywacji przez IFN β dalszej produkcji IFN α za pośrednictwem IRF-9.

IFN α/β także zwiększa produkcję IFN typu II (IFN γ) przez komórki dendrytyczne (dendritic cells, DC) i limfocyty T. W mysich modelach tocznia aktywacja pDC za pośrednictwem tego mechanizmu prowadzi do nasilenia choroby. Mimo zwiększenia ekspresji genów regulowanych przez IFN, w wielu badaniach wykazano zmniejszenie liczby krążących pDC w SLE; w SS źródła IFN są gorzej poznane. Chociaż wciąż nie przeprowadzono badań szacujących liczbę pDC w krążeniu chorych na SS, to jednak wykazano, że komórki te, u osób z SS, stymulują produkcję IFN w skórze.¹⁴

IRF-5 i genetyka autoodporności

W badaniach genetycznych wykazano niedawno wspólną cechę wielu chorób autoimmunologicznych. Stwierdzono, że trzy polimorfizmy obejmujące wrodzony układ odpornościowy, związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SS, zespołu Sjögrena i SLE, obejmują IRF-5, regulator regulacji genów IFN.¹⁵⁻¹⁸ Intrigującym aspektem polimorfizmu IRF-5 jest cechujące go ryzyko wystąpienia zarówno SS związanego z obecnością przeciwciał przeciwko centromerom (anti-centromere antibody, ACA), jak i SS związanego z przeciwciałami przeciwko topoizomerazie I. Te podtypy SS często znacznie się różnią cechami klinicznymi, chorzy z przeciwciałami przeciwko topo I na ogół prezentują uogólnione zmiany skórne, podczas gdy u chorych z ACA występują stwardnienia ograniczone. To pozostaje w sprzeczności z badaniami opisującymi zwiększone ryzyko SS w przypadku kilku alleli HLA. W przeciwieństwie do polimorfizmów IRF-5, które zwiększają ryzyko zarówno SS z przeciwciałami przeciwko topoizomerazie, jak i ACA, kilka z wcześniej zidentyfikowanych związków z allelami HLA wiązało się z fenotypem przeciwko topo lub przeciwko ACA, ale nie z oboma. Ponadto obecność allelu T w IRF-5 zwiększa ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu SS. Obecność polimorfizmów

IRF-5 addytywnie wpływa na ryzyko wystąpienia SS, jeśli współwystępują one z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu w genach *STAT4* i *BANK1*, dwóch genach związanych z limfocytami B i układem odpowiedzi wrodzonej.¹⁵

Wciąż nie wiadomo, w jaki sposób polimorfizmy w IRF-5, a zwłaszcza w przypadku obecności allelu T, prowadzą do natężenia włóknienia w SS. Poznanie roli IRF-5 w rozwoju SS i innych chorób tkanki łącznej będzie ważnym punktem przyszłych badań.

IFN i kompleksy immunologiczne

IRF-5 jest jednym z ważnych regulatorów syntezy IFN ulegającym aktywacji za pośrednictwem wielu receptorów wrodzonego układu odpornościowego. Kilka z tych receptorów rozpoznaje wzorce typowe dla mikroorganizmów, takie jak DNA bakterii bogate w powtórzenia CpG, dsRNA występujące w wirusach oraz białka powierzchniowe bakterii, takie jak lipopolisacharyd (LPS) i endotoksyny. Rozpoznanie tych wzorców zapewnia natychmiastową i zabójczą odpowiedź na pewne zakażenia, jak również odpowiada za inicjację wytwarzania nabytej odpowiedzi odpornościowej na dany patogen. Wykazano, że niedobory elementów układu dopełniacza oraz inne mutacje dziedziczne prowadzące do zaburzeń w usuwaniu fragmentów powstałych w wyniku apoptozy korelują ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SLE i nasileniem choroby.¹⁹⁻²¹ Ponadto wykazano, że u podstaw mysich modeli SLE leży wiele takich właśnie niedoborów, prowadzących do wzrostu ryzyka wystąpienia autoodporności i uszkodzenia tkanek. Zwiększona ekspozycja na apoptotyczne fragmenty komórek wydaje się kluczowym elementem patofizjologii SLE. Jednak te same zaburzenia nie są raczej związane z wystąpieniem SS.

Inflamasom (kompleks zapalny)

Zwiększone ryzyko wystąpienia SS w odpowiedzi na środowiskową lub związaną z wykonywaną pracą ekspozycją na pył krzemowy zostało dobrze opisane.²² Niedawno wykazano, że mechanizm, za pośrednictwem którego pył krzemowy aktywuje procesy zapalne i włóknienie, obejmuje aktywację inflamasomu (kompleksu zapalnego) NALP3.²³ Inflamasom to wewnątrzkomórkowy kompleks białek, działający jako receptor wielu sygnałów zagrożenia, uczestniczący w uruchomieniu układu kaspaz i uwalnianiu IL-1 β . Aktywacja NALP3 nie jest swoista dla kryształów krzemu, ponieważ inflamasom może zostać uruchomiony również

przez ATP, kryształy moczanu sodu czy pirofosforanu wapnia; dwa ostatnie związki prowadzą do wystąpienia odpowiednio takich zaburzeń jak dna moczanowa i dna rzekoma. Wynikiem odkładania się kryształów krzemu w dolnych drogach oddechowych myszy jest typowe zapalenie i włóknienie obserwowane też w pylicy u człowieka. Nie wiadomo, czy podobny proces zachodzi w skórze właściwej po ekspozycji na pył krzemowy i prowadzi do wystąpienia SS.

Wykazanie zwiększonej podatności genetycznej na chorobę u pacjentów z polimorfizmami pojedynczego nukleotydu w białku tworzącym szkielet inflamasyonu, NLRP1, potwierdziło rolę, jaką może odgrywać inflamasyonu w SS. Odkrycie to zostało potwierdzone przez wiele niezależnych zespołów badawczych.

W latach 80. minionego wieku w Hiszpanii doszło do nagłego wzrostu liczby przypadków toxic oil syndrome po spożyciu zanieczyszczonego oleju, przeznaczonego do użytku przemysłowego. U dużej części pacjentów choroba prowadziła do nadciśnienia tętniczego. U tych chorych często dochodziło do ostrego nadciśnienia tętniczego, a u istotnej mniejszości pacjentów wystąpiła choroba podobna do SS, przebiegająca z wytwarzaniem przeciwciał i stwardnieniem skóry. Co ciekawe, u chorych stwierdzono nasilenie apoptozy komórek śródbłonna, zjawisko występujące też we wczesnych stadiach SS.²⁴⁻²⁷ Związku zanieczyszczającego nie zidentyfikowano, choć podejrzewa się, że odpowiedzialne mogą być dwie cząsteczki (lub ich produkty pośrednie): 1,2-di-ester oleinowy i anilid oleinowy.²⁸⁻³⁰ Potwierdzeniem roli wrodzonego układu odpornościowego jest nasilenie objawów zespołu limfoproliferacyjnego oraz wysokie miano przeciwciał przeciwdrożdżycowych u genetycznie predysponowanych myszy MRL/lpr eksponowanych na działanie tego oleju.^{28,31-33}

Pierwotnym źródłem kolagenu w SS są miofibroblasty. W najnowszych odkryciach wykazano ekspresję TLR na fibroblastach maziówki oraz fibroblastach skóry właściwej. W prawidłowych fibroblastach skóry właściwej człowieka zachodzi ekspresja TLR-2, -3, -4 i -5. Wykazano jednak, że w innych populacjach fibroblastów, takich jak fibroblasty błony maziowej u chorych we wczesnych stadiach reumatoidalnego zapalenia stawów, na powierzchni dochodzi także do ekspresji TLR-6.^{34,35} Co więcej, ekspresja TLR-3 i TLR-4 może być indukowana w stanach zapalnych, co wskazuje, że w stanach zapalnych lub chorobach, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, ekspresji prawdopodobnie mogą ulegać dodatkowe receptory TLR.³⁵ W modelu mysim przeciwciała przeciwko TLR-4 osłabiały indukowane kolagenem

zapalenie stawów, co wskazuje na możliwą rolę wrodzonego układu odpornościowego w reumatoidalnym zapaleniu stawów.³⁶ Ekspresja TLR-3 także może odgrywać rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, ponieważ RNA z komórek nekrotycznych w błonie maziowej w reumatoidalnym zapaleniu stawów aktywuje fibroblasty za pośrednictwem TLR-3, prowadząc do stałego uwalniania cytokin zapalnych.³⁷ Badania te niedawno rozszerzono na SS i nasilenie procesu włóknienia w odpowiedzi na stymulację TLR-3 oraz produkcję endoteliny 1 w fibroblastach i komórkach śródbłonna.^{38,39} IFN typu I także nasila ekspresję TLR-3 na prawidłowych fibroblastach i fibroblastach SS, potencjalnie wydłużając odpowiedź zapalną i proces włóknienia.⁴⁰

Komórki śródbłonna naczyń włosowatych człowieka także mają TLR-3 na swojej powierzchni, jak również w endosomach; u myszy TLR-3 występuje jedynie wewnątrz komórek.⁴¹ Komórki śródbłonna człowieka, ale nie ich mysie odpowiedniki, mogą ulec aktywacji (za pośrednictwem tych receptorów), w wyniku której zachodzi ekspresja MHC klasy II. Prawdopodobnie ten sam bodziec, który zwiększa syntezę IFN i apoptozę w SS, prowadzi także do prezentacji antygenów przez komórki śródbłonna i rozwoju odporności nabytej.⁴² Związek między apoptozą komórek śródbłonna a autoodpornością potwierdza odkrycie, że w komórkach apoptotycznych śródbłonna białko centromerowe, CENP-B, występuje w pęcherzykach apoptotycznych.⁴ CENP-B jest białkiem docelowym dla przeciwciał przeciwcetromerowych często występujących u chorych na SS z ograniczonymi stwardnieniami, zwłaszcza tych z fenotypem CREST (calcinosis, Raynaud, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasias). Po włączeniu CENP-B do pęcherzyków apoptotycznych cząsteczka ulega uwolnieniu i działa chemotaktycznie względem komórek mięśni gładkich tętnic płuc, ale nie komórek śródbłonna czy fibroblastów. Wykazano też, że topoizomeraza I DNA, ulegająca ekspresji na powierzchni fibroblastów, uwalnia inny powszechny w SS autoantygen, topoizomerazę I DNA w odpowiedzi na uraz i ma działanie chemotaktyczne wobec monocytów.^{44,45}

Komórki wrodzonego układu odpornościowego w SS

Chociaż większość komórek może realizować funkcje wrodzonego układu odpornościowego, od aktywacji dopełniacza po wydzielanie IFN i innych cytokin w odpowiedzi na zakażenia wewnątrzkomórkowe, w tym artykule skupiono się na leukocytach i fibroblastach, ponieważ ich rola była

Tabela 1. Składniki wrodzonego układu odporności uczestniczące w patogenezie twardziny układowej.

Składnik	Obecność w skórze właściwej chorych na SS	Dowód na zaangażowanie w SS	Piśmiennictwo
Komórki Tuczne	Zlokalizowane w pobliżu miofibroblastów	Degranulacja, zwiększone stężenie cytokin komórek tucznych	[2-7]
Makrofagi	Okołonaczyniowo	Wydzielają /aktywują TGF- β	[8-10]
Komórki NK	Zmniejszona skuteczność		[18-22]
Plazmocytoidalne komórki dendrytyczne	Rzadko, ale liczba zwiększona w porównaniu do osób zdrowych	Sygnatura IFN w SS PBMC; Zmniejszona w skórze leczonych chorych w badaniu SCOT	[23]
Szpikowe DC			[26]
Komórki Langerhansa	Liczba zmniejszona w SS		[27]
TLR-2		Receptor dla bleomycyny w mysim modelu SS	[1]
TLR-4			[26]
TLR-9			[10,28]
Inflamosom NALP3	Uczestniczy w zespole twardzinopodobnym i mysim modelu grubienia skóry indukowanego bleomycyną		[30]

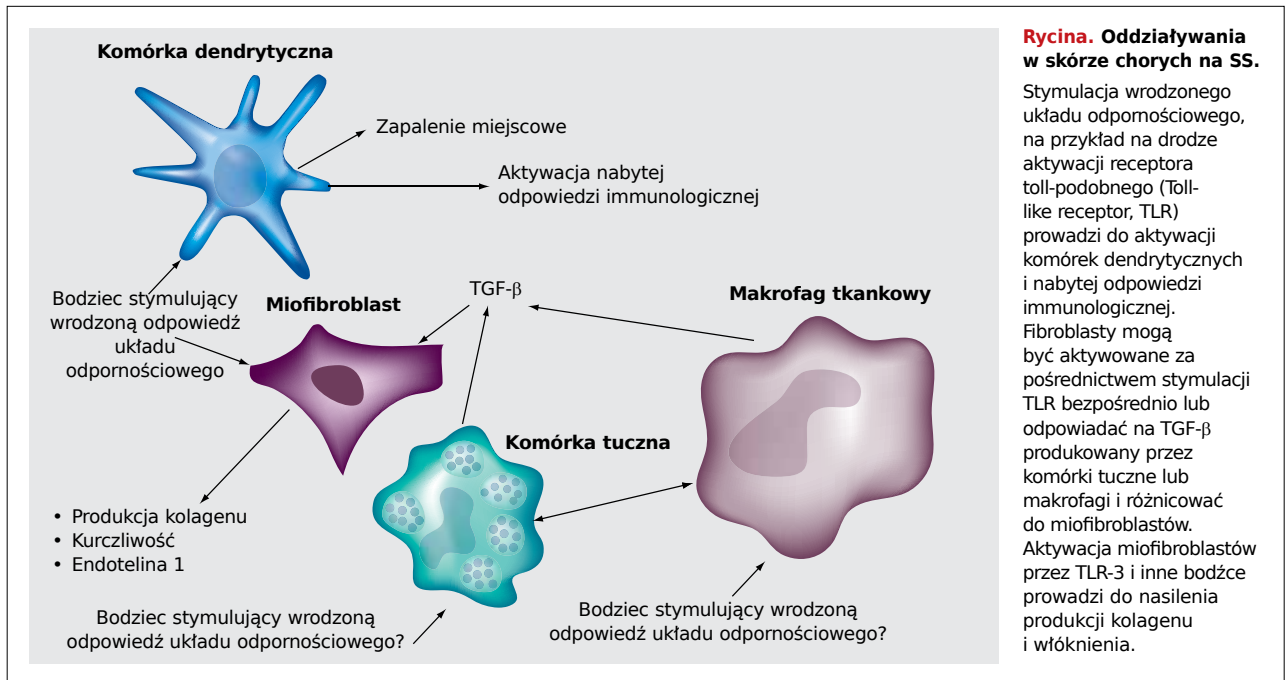
DC – komórki dendrytyczne; IFN – interferon; PBMC – jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells); SCOT – SS Cyclophosphamide or Transplantation; SS – twardzina układowa.

badana w kontekście SS. Do tych komórek należą komórki tuczne, makrofagi, komórki NK (natural killer) i komórki dendrytyczne (tab. 1). W SS opisano występowanie zaburzeń w liczbie, dystrybucji i funkcji wszystkich tych typów komórek (ryc. 1). We wczesnych opisach nacieków komórkowych w początkowym okresie rozwoju SS odnotowano obecność makrofagów w rejonach okołonaczyniowych oraz zdegranulowanych komórek tucznych.⁴⁶ Limfocyty, a zwłaszcza aktywowane limfocyty T CD4+ pomocnicze Th2, także znajdują się w skórze właściwej. Komórki tuczne zlokalizowane są w pobliżu miofibroblastów, przez wielu uznawanych za jeden z głównych typów komórkowych w zwłóknieniu skóry. W niedawnych badaniach zidentyfikowano również w tych zmianach obecność swoistych komórek dendrytycznych, pDC.¹⁴

Komórki tuczne

Komórki tuczne znajdują się w wielu tkankach i, choć powstają w szpiku kostnym, niedojrzałe komórki tuczne znajdują się w krążeniu jedynie przez krótki czas,

zanim przemieszczą się do skóry, jelit czy dróg oddechowych. Choć uznawane przede wszystkim za komórki efektorowe odpowiedzi uczuleniowej, komórki tuczne pełnią także funkcję komórek-zwiadowców obrony gospodarza. Jak można wywnioskować z tego określenia, komórki tuczne mają wiele receptorów uczestniczących we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej i prezentują receptory TLR1-6, 7 i 9.⁴⁷⁻⁴⁹ Czynnościowe znaczenie wykazano także w uwalnianiu cytokin prozapalnych z komórek tucznych w odpowiedzi na produkty komórek bakterii i wirusy. Oprócz histaminy komórki tuczne uwalniają też wiele cytokin i innych mediatorów związanych z zwłóknieniem, takich jak TGF- β , IL-4, IL-13, czynnik aktywujący płytki, PDGF, białko chemoattractant monocyty 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), IFN α i endotelinę 1.^{50,51} Rzeczywiście komórki tuczne niedawno zostały zidentyfikowane przez Hügler'a i wsp. jako ważne źródło TGF β w skórze chorych na SS.⁵² Komórki tuczne zidentyfikowano w wielu chorobach przebiegających z zwłóknieniem, w tym w śródmiąższowej chorobie płuc, zwłóknieniu śródmiąż-



Rycina. Oddziaływania w skórze chorych na SS.

Stymulacja wrodzonego układu odpornościowego, na przykład na drodze aktywacji receptora toll-podobnego (Toll-like receptor, TLR) prowadzi do aktywacji komórek dendrytycznych i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Fibroblasty mogą być aktywowane za pośrednictwem stymulacji TLR bezpośrednio lub odpowiadać na TGF- β produkowany przez komórki tuczne lub makrofagi i różnicować do miofibroblastów. Aktywacja miofibroblastów przez TLR-3 i inne bodźce prowadzi do nasilenia produkcji kolagenu i włóknienia.

szowym serca i chorobie Leśniowskiego-Crohna.⁵³⁻⁵⁵ Opisany w wielu tkankach bliski związek komórek tucznych z fibroblastami jest wynikiem wydzielania lub wiązania na powierzchni fibroblastów czynnika wzrostu komórek tucznych (ligandu c-kit, czynnika komórek pnia).⁵¹ Komórki tuczne mogą też stymulować obecne w skórze DC, komórki Langerhansa (LC) domigracji do węzłów chłonnych, gdzie zachodzi proces prezentacji antygenów limfocytom T. U chorych na SS, będących we wczesnym etapie choroby, w obrębie skóry niezmięnionej stwierdza się zwiększoną liczbę zdegranulowanych komórek tucznych, w których zachodzi ekspresja markerów aktywacji.⁵⁶ Później w przebiegu choroby, gdy rozpoczyna się proces atrofii skóry gęstość komórek tucznych wydaje się maleć.

Zaangażowanie komórek tucznych w proces włóknienia skóry właściwej wykazano w trzech powszechnie stosowanych mysich modelach SS: myszy ze skórą ścisłą (tight skin mouse, tsk), co wynika z niedoboru zewnątrzkomórkowej macierzy białka, fibryliny 1 i włóknieniu skóry indukowanym bleomycyną oraz mysim modelu reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi. U myszy tsk występuje zwiększona liczba komórek tucznych w zgrubiałej skórze właściwej i gdy myszy z niedoborem komórek tucznych są krzyżowane z myszami tsk nie dochodzi do ekspresji fenotypu ścisłej skóry.⁵⁷ W mysim modelu

choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz SS indukowanego bleomycyną także występuje zwiększona liczba komórek tucznych w skórze.^{58,59} Zgodnie z funkcją komórek zwiadowczych układu odpornościowego, komórki tuczne prezentują wiele receptorów rozpoznających produkty mikroorganizmów, a jeden z nich, TLR-2, został ostatnio zidentyfikowany jako receptor dla bleomycyny.¹ Inne TLR ulegające ekspresji przez komórki tuczne człowieka to TLR-1, -3, -4, -6, -7, -8 i -9.⁶⁰⁻⁶³

Monocyty i makrofagi

Od dawna monocyty i makrofagi uznaje się za jedne z dominujących komórek zapalnych występujących w skórze właściwej chorych na SS.⁶⁴ We wczesnych zmianach skórnych w SS makrofagi są obecne w regionie okołonaczyniowym skóry właściwej. Niedawno wykazano, że makrofagi są aktywowane i produkują CCL-2, TGF- β i PDGF; wszystkie z tych czynników odgrywają rolę w patogenezie SS. Ponadto obecność markerów regulacji IFN typu I wykazano w okołonaczyniowych makrofagach w komórkowym nacieku we wczesnych zmianach SS.¹¹ W tych makrofagach dochodzi do ekspresji markerów aktywacji, jak również ulegającej silnej regulacji przez IFN typu I cząsteczki immunoglobuliny 1 wiążącej kwas sialowy (Sielec-1, sialoadhesin, CD169, SN).

W krążeniu chorych na SS i SLE, jak również u chorych w późnym stadium zakażenia HIV zidentyfikowano populację aktywowanych monocytów z ekspresją silnie regulowanej IFN cząsteczki występującej na powierzchni komórek Silec-1, którą rzadko wykrywa się u osób zdrowych.^{11,65} U chorych na SLE ekspresja Silec-1 w krążących monocytach koreluje z innymi markerami nasilenia choroby, ale to, czy zależność ta występuje także w SS, wymaga dalszych badań.

Komórki NK

Komórki NK to limfocyty cytotoksyczne będące ważnym składnikiem wrodzonego układu odpornościowego. Komórki NK odgrywają szczególnie ważną rolę w obronie gospodarza przed zakażeniami wirusowymi i komórkami rakowymi, ponieważ uwalniają cytoplazmatyczne ziarnistości zawierające białka lityczne, takie jak perforyna i granzym, które indukują apoptozę komórek docelowych. Komórki NK mogą być szybko aktywowane i ulegać proliferacji w odpowiedzi na stymulację IFN typu I. Podobnie jak komórki tuczne i makrofagi, komórki NK mogą wydzielać wiele czynników biorących udział w patogenezie włóknienia, takich jak IL-3, IL-10 i TGF- β .^{66,67} U chorych na SS liczba krążących komórek NK jest zwiększona i wykazują one cechy aktywacji.⁶⁸ Czynność/rola komórek NK w przebiegu SS pozostaje przedmiotem kontrowersji. W wielu badaniach wykazano spadek aktywności cytotoksycznej komórek NK osób chorych na SS, podczas gdy w innych wyniki obserwacji były przeciwne.⁶⁸⁻⁷²

Komórki dendrytyczne

Komórki dendrytyczne to „profesjonalne komórki prezentujące antygen”, będące elementem układu odpornościowego. Dwa główne typy komórek dendrytycznych u człowieka to pDC oraz typowe (szpikowe) DC z ekspresją TLR-2 i TLR-4, które w wyniku aktywacji wydzielają IL-12. Komórki pDC prezentują CD123 i, jak niedawno wykazali Fleming i wsp. w analizie transkrypcyjnej przeprowadzonej w ramach badania SS Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT), występują w zwiększonej liczbie w skórze chorych na SS.¹⁴ W tym badaniu obejmującym jedynie pacjentów we wczesnym stadium choroby uogólnionej potwierdzonej analizą biopsji skóry, wykazano duże stężenia pDC CD123⁺ w naciekach skórnych oraz duże stężenia mRNA IFN β metodą hybrydyzacji *in situ*.

Po autologicznym przeszczepieniu komórek pnia u chorych doszło do szybkiej poprawy klinicznej, a ponowna biopsja skóry wykazała zmniejszenie liczby pDC i mniej mRNA IFN α . W warunkach *in vitro* kompleksy immunologiczne chorych na SLE mogą stymulować pDC do syntezy IFN.^{66,67,73-79} Aktywacja pDC prawdopodobnie także jest elementem patogenezы SLE, zwłaszcza postaci ze zmianami skórnyimi o większym nacieczeniu

Szpikowe komórki dendrytyczne także są zaangażowane w patogenezę SS

We krwi występują dwa typy szpikowych komórek dendrytycznych, CD1c⁺ i CD141⁺. W skórze występują kolejne podtypy, które także są pochodzenia szpikowego. Komórki te krążą w postaci niedojrzałej, ale dojrzewają gwałtownie i ulegają różnicowaniu w odpowiedzi na antagonistów TLR i inne bodźce. Komórki dendrytyczne CD141⁺ mogą mieć szczególne znaczenie w SS, ponieważ są silnie aktywowane w odpowiedzi na związanie TLR-3/CD283 i produkują duże ilości IFN β oraz prezentują antygen cytotoksycznym limfocytom T.⁸⁰

W zdrowej skórze populacja komórek dendrytycznych jest zróżnicowana i występuje wiele różnych DC pochodzenia szpikowego. W naskórku najczęściej spotyka się LC. Charakteryzują się ekspresją MHC II, cząsteczki przylegania do nabłonka CD 11b i langeryny oraz brakiem CD8 i CD103. LC krążą między naskórkiem, skórą właściwą i tkanką limfatyczną. W kilku badaniach wykazano u chorych na SS względne zmniejszenie liczby LC w porównaniu z osobami zdrowymi, choć różnice były wyraźniejsze w skórze ze zmianami chorobowymi.^{81,82} Znaczenie zmniejszenia liczebności populacji LC w skórze objętej SS nie jest jasne, ale wybiórcza ablacja LC u myszy prowadzi do nasilenia nadwrażliwości typu późnego i zapalenia, a nie do ich zmniejszenia.⁸³ Inaczej niż w naskórku, w skórze właściwej występują cztery typy komórek dendrytycznych. Podzielone są na podstawie ekspresji markerów langeryny, CD11b i CD103.⁸⁴ Funkcje tych czterech różnych podtypów DC pozostają niejasne, ale w badaniu w doświadczalnym modelu skórnej leiszmaniozy wykazano, że LC promują limfocyty T i wytwarzanie IL-10, podczas gdy u myszy pozbawionych LC stymulacja populacji skórnych komórek dendrytycznych indukowała środowisko pozapalne i eradykację pasożytów.⁸⁵

TLR-4 i DC szpikowe

TLR-4 jest receptorem występującym na powierzchni wielu komórek człowieka i myszy oraz jest głównym receptorem dla lipopolisacharydu, cząsteczki często znajdowanej w ścianie komórkowej bakterii Gram-ujemnych. TLR-4 rozpoznaje endogenne ligandy i prawdopodobnie uczestniczy w zmianach błony maziowej w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Niedawno Van Lieshout i wsp. odkryli możliwą rolę ligandów TLR-4 w patogenezie SS.⁸⁶ Ligand TLR-4, LPS, indukuje produkcję CCL18 w komórkach dendrytycznych chorych na SS, ale nie u izolowanych od osób zdrowych. Stwierdzono także, że surowica chorych na SS indukowała produkcję CCL18 w komórkach jajnika chomika chińskiego – zjawiska tego nie obserwowano w przypadku wykorzystania surowicy osób zdrowych lub pacjentów z chorobą Raynaud.⁸⁶ To, czy domniemany ligand TLR-4 mogący wywołać tę odpowiedź *in vivo* jest endogenny, środowiskowy czy też jest formą patogenu pozostaje niejasne. Stwierdzono, że szpikowe DC występują w błonie maziowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i reagują na produkty rozpadu kwasu hialuronowego, co wskazuje, że rozpad tkanki promuje dalszą wzmocnienie autoodporności na drodze aktywacji TLR-4.

Komentarz eksperta

Komórki i cytokiny biorące udział w aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej od dawna wiązano z SS. Leżący u podłoża aktywator środowiskowy oraz predysponujące czynniki genetyczne pozostają niejasne. W ciągu minionych kilku lat w wielu badaniach wykazano, że aktywacja czujników wrodzonego układu odpornościowego może prowadzić do produkcji auto-przeciwciał i włóknienia. Czy aktywatory wrodzonej odpowiedzi immunologicznej są cząsteczkami wchodzącymi w skład macierzy, obcymi antygenami czy też powstają w wyniku urazu, pozostaje nadal przedmiotem badań. Również nie w pełni jest wyjaśniona rola wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w rozwoju zmian naczyniowych, tak istotnych w tej chorobie.

Przegląd pięcioletni

Obecnie największym wyzwaniem w badaniach nad SS jest wyjaśnienie związku między zaburzeniami w układzie odpornościowym a włóknieniem. Choć pewne cechy choroby są wspólne z SLE i reumatoidalnym zapaleniem stawów, SS ma także wiele cech wyjątko-

Kluczowe zagadnienia

- Podobieństwa między twardziną układową a zespołem toxic oil syndrome u człowieka oraz indukowanym bleomycyną włóknieniem w modelach zwierzęcych wskazują, że wrodzony układ odpornościowy jest zaangażowany w patogenezę tej choroby.
- Wrodzony układ odpornościowy może ulec aktywacji przez produkty degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej (TLR-2 i 4, inflamasom) oraz kwasy nukleinowe (TLR-3, -7, -8 i -9). Rolę tych mechanizmów potwierdzono w doświadczalnych modelach SS.
- W przebiegu SS liczba komórek tucznych i makrofagów jest zwiększona w zmianach skórnych; komórki te mogą być głównymi producentami TGFβ i innych cytokin promujących włóknienie.

wych, z których najbardziej widocznymi są zwłóknienie skóry, owrzodzenie palców oraz niemal powszechne zmiany chorobowe przewodu pokarmowego. Trwające badania nad genetycznym podłożem SS i poznaniem szlaków regulatorowych układu odporności wrodzonej pozwolą na wyjaśnienie wielu z tych zagadnień umożliwiając stworzenie zwierzęcych modeli SS, które lepiej będą odzwierciedlać cechy SS człowieka.

Informacje o finansowaniu i konflikcie interesów

Autor nie jest związany finansowo czy w inny znaczący sposób z jakąkolwiek organizacją lub jednostką o zaangażowaniu finansowym lub konflikcie finansowym dotyczącym prezentowanego tu zagadnienia lub materiałów ujętych w niniejszej pracy. Obejmuje to zatrudnienie, konsultacje, wynagrodzenia, posiadanie akcji lub opcji na akcje, oświadczeń eksperckich lub grantów, wynagrodzeń z patentów lub oczekujących i innych należności.

W powstaniu tego manuskryptu nie uczestniczyły osoby trzecie.

© 2011 Expert Reviews Ltd. Reprinted with permission from Expert Rev. Clin. Immunol. 7(4), 481-489 (2011), Michael R. York, Novel insights on the role of the innate immune system in systemic sclerosis.

Piśmiennictwo

Publikacje o szczególnym znaczeniu zaznaczono jako:

- interesujące
 - szczególnie interesujące
1. Razonable RR, Henault M, Paya CV. Stimulation of Toll-like receptor 2 with bleomycin results in cellular activation and secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 210(3), 181-189 (2006).
 - Ważne badanie, w którym wykazano rolę TLR-2 w modelu włóknienia indukowanego bleomycyną.
 2. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100(5), 2610-2615 (2003).
 3. Bennett L, Palucka AK, Arce E et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.* 197(6), 711-723 (2003).

4. Crow MK, Kirou KA, Wohlgenuth J. Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. *Autoimmunity* 36(8), 481–490(2003).
5. Kirou KA, Lee C, George S et al. Coordinate overexpression of interferon-alpha-induced genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 50(12), 3958–3967 (2004).
6. Kozyrev SV, Alarcon-Riquelme ME. The genetics and biology of Irf5-mediated signaling in lupus. *Autoimmunity* 40(8), 591–601 (2007).
7. Kwok SK, Lee JY, Park SH et al. Dysfunctional interferon-alpha production by peripheral plasmacytoid dendritic cells upon Toll-like receptor-9 stimulation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 10(2), R29 (2008).
8. Nikpour M, Dempsey AA, Urowitz MB, Gladman DD, Barnes DA. Association of a gene expression profile from whole blood with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 67(8), 1069–1075 (2008).
9. Bos CL, van Baarsen LG, Timmer TC et al. Molecular subtypes of systemic sclerosis in association with anti-centromere antibodies and digital ulcers. *Genes Immun.* 10(3), 210–218 (2009).
10. Tan FK, Zhou X, Mayes MD et al. Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotrophism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 45(6), 694–702 (2006).
11. York MR, Nagai T, Mangini AJ, Lemaire R, van Seventer JM, Lafyatis R. A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and Toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum.* 56(3), 1010–1020 (2007).
12. Kim D, Peck A, Santer D et al. Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis. *Arthritis Rheum.* 58(7), 2163–2173 (2008).
13. Barchet W, Cella M, Odermatt B, Asselin-Paturel C, Colonna M, Kalinke U. Virus-induced interferon production by a dendritic cell subset in the absence of feedback signaling in vivo. *J. Exp. Med.* 195(4), 507–516 (2002).
14. Fleming JN, Nash RA, McLeod DO et al. Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS ONE* 3(1), e1452 (2008).
- Charakterystyka ekspresji genów oraz zmian histologicznych w biopsjach skóry pobranych od pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym nad autologicznym przeszczepianiem komórek macierzystych w leczeniu SS.
15. Dieude P, Wipff J, Guedj M et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis Rheum.* 60(11), 3447–3454 (2009).
16. Dieude P, Guedj M, Wipff J et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 60(1), 225–233 (2009).
- Polimorfizm IRF-5 jest związany ze zwiększonym ryzykiem SS; w artykule opisano wzrost ryzyka zwióknienia płuc w obecności określonego allelu IRF-5.
- 18• W tym dużym badaniu asocjacji genomowej potwierdzono wcześniejsze obserwacje podwyższenia ryzyka rozwoju SS w przypadku występowania kilku wcześniej zidentyfikowanych loci oraz wykazano wzrost ryzyka w obecności CD247.
17. Dieude P, Dawidowicz K, Guedj M et al. Phenotype-haplotype correlation of IRF5 in systemic sclerosis: role of 2 haplotypes in disease severity. *J. Rheumatol.* 37(5), 987–992 (2010).
18. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat. Genet.* 42(5), 426–429 (2010).
- This large genome-wide association study confirms prior findings of increased risk of SSC of several previously identified loci and also shows a risk with CD247.
19. Lewis MJ, Botto M. Complement deficiencies in humans and animals: links to autoimmunity. *Autoimmunity* 39(5), 367–378 (2006).
20. Ratnoff WD. Inherited deficiencies of complement in rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 22(1), 75–94 (1996).
21. Welch TR, Blystone LW. Renal disease associated with inherited disorders of the complement system. *Pediatr. Nephrol.* 24(8), 1439–1444 (2008).
22. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, De Roos AJ. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum.* 56(10), 3189–3201 (2007).
23. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.* 9(8), 847–856 (2008).
24. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, Jin L, Geng YJ. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum.* 54(7), 2250–2262 (2006).
25. Jun JB, Kuechle M, Harlan JM, Elkon KB. Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 15(6), 756–760 (2003).
26. Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, Recheis H, Gershwin ME, Wick G. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J. Clin. Invest.* 98(3), 785–792 (1996).
- Opis ptasiego modelu twardziny oraz odkrycie, że apoptoza komórek śródbłonna poprzedza włóknienie skóry właściwej.
27. Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G, Sepp N, Gruber J, Wick G. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum.* 43(11), 2550–2562 (2000).
28. Cai P, Khan MF, Kaphalia BS, Ansari GA. Immunotoxic response of oleic acid anilide and its hydrolysis products in female MRL+/- mice. *J. Immunotoxicol.* 2(4), 231–236 (2005).
29. Patterson R, Germolec D. Review article toxic oil syndrome: review of immune aspects of the disease. *J. Immunotoxicol.* 2(1), 51–58 (2005).
30. Cárdbaba B, del Pozo V, Gallardo S, Palomino P, Posada M, Lahoz C. Genetic approaches in the understanding of toxic oil syndrome. *Toxicol. Lett.* 161(1), 83–88 (2006).
31. Gallardo S, Cardaba B, Posada M et al. Toxic oil syndrome: genetic restriction and immunomodulatory effects due to adulterated oils in a model of HLA transgenic mice. *Toxicol. Lett.* 159(2), 173–181 (2005).
32. Koller LD, Stang BV, Hall JA, Posada de la PM, Ruiz Mendez MV. Immunoglobulin and autoantibody responses in MRL/lpr mice treated with 'toxic oils'. *Toxicology* 178(2), 119–133 (2002).
33. Rao T, Richardson B. Environmentally induced autoimmune diseases: potential mechanisms. *Environ. Health Perspect.* 107(Suppl. 5), 737–742 (1999).
34. Loos T, Dekeyser L, Struyf S et al. TLR ligands and cytokines induce CXCR3 ligands in endothelial cells: enhanced CXCL9 in autoimmune arthritis. *Lab. Invest.* 86(9), 902–916 (2006).
35. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y et al. Overexpression of Toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: Toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 58(12), 3684–3692 (2008).
36. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Roelofs MF et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 breaks the inflammatory loop in autoimmune destructive arthritis. *Arthritis Rheum.* 56(9), 2957–2967 (2007).
37. Brentano F, Schorr O, Gay RE, Gay S, Kyburz D. RNA released from necrotic synovial fluid cells activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via Toll-like receptor 3. *Arthritis Rheum.* 52(9), 2656–2665 (2005).
- Pierwsza praca, w której wykazano, że endogenne DNA lub RNA mogą aktywować TLR-3 w chorobie tkanki łącznej.
38. Farina G, York M, Collins C, Lafyatis R. dsRNA activation of endothelin-1 and markers of vascular activation in endothelial cells and fibroblasts. *Ann. Rheum. Dis.* 70(3), 544–550 (2011).
39. Farina GA, York MR, Di MM et al. Poly(I:C) drives type I IFN- and TGFβ-mediated inflammation and dermal fibrosis simulating altered

- gene expression in systemic sclerosis. *J. Invest. Dermatol.* 130(11), 2583–2593 (2010).
40. Agarwal SK, Wu M, Livingston CK et al. Toll-like receptor 3 upregulation by type I interferon in healthy and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Res. Ther.* 13(1), R3 (2011).
 41. Kleinman ME, Yamada K, Takeda A et al. Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. *Nature* 452(7187), 591–597 (2008).
 - Pierwsza praca, w której wykazano bezpośredni wpływ dsRNA na angiogenezę i komórki śródbłonka.
 42. Choi J, Walker J, Boichuk S et al. Human endothelial cells enhance human immunodeficiency virus type 1 replication in CD4+ T cells in a Nef-dependent manner in vitro and in vivo. *J. Virol.* 79(1), 264–276 (2005).
 43. Robitaille G, Henault J, Christin MS, Senecal JL, Raymond Y. The nuclear autoantigen CENP-B displays cytokine-like activities toward vascular smooth muscle cells. *Arthritis Rheum.* 56(11), 3814–3826 (2007).
 44. Henault J, Tremblay M, Clement I, Raymond Y, Senecal JL. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 50(10), 3265–3274 (2004).
 45. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, Raymond Y. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of antitopoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 54(3), 963–973 (2006).
 46. Montgomery H, O'Leary PA, Ragsdale WE Jr. Dermatohistopathology of various types of scleroderma. *AMA Arch. Derm.* 75(1), 78–87 (1957).
 47. Marshall JS, McCurdy JD, Olynych T. Toll-like receptor-mediated activation of mast cells: implications for allergic disease? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 132(2), 87–97 (2003).
 48. Matsushima H, Yamada N, Matsue H, Shimada S. TLR3-, TLR7-, and TLR9-mediated production of proinflammatory cytokines and chemokines from murine connective tissue type skin-derived mast cells but not from bone marrow-derived mast cells. *J. Immunol.* 173(1), 531–541 (2004).
 49. Mrabet-Dahbi S, Metz M, Dudeck A, Zuberbier T, Maurer M. Murine mast cells secrete a unique profile of cytokines and prostaglandins in response to distinct TLR2 ligands. *Exp. Dermatol.* 18(5), 437–444 (2009).
 50. Clements PJ, Furst DE. *Systemic Sclerosis*. Lipincott Williams & Wilkins, PA, USA (2004).
 51. Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 5(2), 147–153 (2003).
 52. Hugle T, Hogan V, White KE, van Laar JM. Mast cells are a source of transforming growth factor- β in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 63(3), 795–799 (2011).
 - Komórki tuczne w skórze objętej SS są ważnym źródłem TGF β .
 53. Gelbmann CM, Mestermann S, Gross V, Kollinger M, Scholmerich J, Falk W. Strictures in Crohn's disease are characterised by an accumulation of mast cells colocalised with laminin but not with fibronectin or vitronectin. *Gut* 45(2), 210–217 (1999).
 54. Atkins SR, Matteson EL, Myers JL, Ryu JH, Bongartz T. Morphological and quantitative assessment of mast cells in rheumatoid arthritis associated non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Ann. Rheum. Dis.* 65(5), 677–680 (2006).
 55. Akgul A. Can cardiac fibrosis be prevented? Mast cell inhibition versus anti-chymase activity. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 35(3), 553–554 (2009).
 56. Seibold JR, Giorno RC, Claman HN. Dermal mast cell degranulation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 33(11), 1702–1709 (1990).
 57. Yamamoto T, Takahashi Y, Takagawa S, Katayama I, Nishioka K. Animal model of sclerotic skin. II. Bleomycin induced scleroderma in genetically mast cell deficient WBB6F1-W/W(V) mice. *J. Rheumatol.* 26(12), 2628–2634 (1999).
 58. Mori H, Kawada K, Zhang P, Uesugi Y, Sakamoto O, Koda A. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in genetically mast cell-deficient WBB6F1-W/Wv mice and mechanism of the suppressive effect of tranilast, an antiallergic drug inhibiting mediator release from mast cells, on fibrosis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 95(2–3), 195–201 (1991).
 59. Tomimori Y, Muto T, Saito K et al. Involvement of mast cell chymase in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 478(2–3), 179–185 (2003).
 60. Marshall JS, Leal-Berumen I, Nielsen L, Glibetic M, Jordana M. Interleukin (IL)-10 inhibits long-term IL-6 production but not preformed mediator release from rat peritoneal mast cells. *J. Clin. Invest.* 97(4), 1122–1128 (1996).
 61. Marshall JS, McCurdy JD, Olynych T. Toll-like receptor-mediated activation of mast cells: implications for allergic disease? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 132(2), 87–97 (2003).
 62. McCurdy JD, Olynych TJ, Maher LH, Marshall JS. Cutting edge: distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells. *J. Immunol.* 170(4), 1625–1629 (2003).
 63. Supajatura V, Ushio H, Nakao A et al. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J. Clin. Invest.* 109(10), 1351–1359 (2002).
 64. Fisher ER, Rodnan GP. Pathologic observations concerning the cutaneous lesion of progressive systemic sclerosis: an electron microscopic histochemical and immunohistochemical study. *Arthritis Rheum.* 3, 536–545 (1960).
 - Pierwsza praca, w której wykazano komórkowe składniki w skórze chorych na SS.
 65. Biesen R, Demir C, Barkhudarova F et al. Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 58(4), 1136–1145 (2008).
 66. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* 22(11), 633–640 (2001).
 67. Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC et al. Regulatory NK cells suppress antigenspecific T cell responses. *J. Immunol.* 180(2), 850–857 (2008).
 68. Horikawa M, Hasegawa M, Komura K et al. Abnormal natural killer cell function in systemic sclerosis: altered cytokine production and defective killing activity. *J. Invest. Dermatol.* 125(4), 731–737 (2005).
 69. Grazia CM, Giacomelli R, Famularo G et al. Natural killer activity and antibodydependent cellular cytotoxicity in progressive systemic sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 80(3), 360–365 (1990).
 70. Kantor TV, Whiteside TL, Friberg D, Buckingham RB, Medsger TA Jr. Lymphokine-activated killer cell and natural killer cell activities in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 35(6), 694–699 (1992).
 71. Wanchu A, Singh VK, Yadav VS, Biswas S, Misra R, Agarwal SS. Lack of natural killer cell augmentation in vitro by human interferon gamma in a subset of patients with systemic sclerosis. *Pathobiology* 63(5), 288–292 (1995).
 72. Wright JK, Hughes P, Rowell NR. Spontaneous lymphocyte-mediated (NK cell) cytotoxicity in systemic sclerosis: a comparison with antibody-dependent lymphocyte (K cell) cytotoxicity. *Ann. Rheum. Dis.* 41(4), 409–413 (1982).
 73. Jin O, Kavikondala S, Sun L et al. Systemic lupus erythematosus patients have increased number of circulating plasmacytoid dendritic cells, but decreased myeloid dendritic cells with deficient CD83 expression. *Lupus* 17(7), 654–662 (2008).
 74. Krug A. Nucleic acid recognition receptors in autoimmunity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 183, 129–151 (2008).
 75. Marshak-Rothstein A, Busconi L, Rifkin IR, Viglianti GA. The stimulation of Toll-like receptors by nuclear antigens: a link between apoptosis and autoimmunity. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 30(3), 559–574, ix (2004).
 76. Marshak-Rothstein A, Rifkin IR. Immunologically active autoantigens: the role of Toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease. *Annu. Rev. Immunol.* 25, 419–441 (2007).
 - Staranne podsumowanie najnowszych odkryć w dziedzinie patogenezy SS i związanych z nią chorób autoimmunologicznych.

77. Monrad S, Kaplan MJ. Dendritic cells and the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol. Res.* 37(2), 135–145 (2007).
78. Pisetsky DS. The role of innate immunity in the induction of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 8(1), 69–72 (2008).
79. Ronnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus* 17(5), 394–399 (2008).
80. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 116(16), e74–e80 (2010).
81. Andrews BS, Friou GJ, Barr RJ et al. Loss of epidermal Langerhans' cells and endothelial cell HLA-DR antigens in the skin in progressive systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 13(2), 341–348 (1986).
82. Goobar JP, Fang M, Weisman MH, Zvaifler N, Gigli I. Langerhans cells in connective tissue diseases. *Scand. J. Rheumatol.* 16(4), 273–279 (1987).
83. Bobr A, Olvera-Gomez I, Igyarto BZ, Haley KM, Hogquist KA, Kaplan DH. Acute ablation of Langerhans cells enhances skin immune responses. *J. Immunol.* 185(8), 4724–4728 (2010).
- Eliminacja komórek Langerhansa prowadzi do natężenia procesów zapalnych.
84. Guilliams M, Henri S, Tamoutounour S et al. From skin dendritic cells to a simplified classification of human and mouse dendritic cell subsets. *Eur. J. Immunol.* 40(8), 2089–2094 (2010).
85. Kautz-Neu K, Noordegraaf M, Dinges S et al. Langerhans cells are negative regulators of the anti-Leishmania response. *J. Exp. Med.* 208(5), 885–891 (2011).
86. van Lieshout AW, Vonk MC, Bredie SJ et al. Enhanced interleukin-10 production by dendritic cells upon stimulation with Toll-like receptor 4 agonists in systemic sclerosis that is possibly implicated in CCL18 secretion. *Scand. J. Rheumatol.* 38(4), 282–290 (2009).

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM w Łodzi

Istota zaburzeń immunologicznych prowadzących do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy czy sklerodermia, jest przedmiotem intensywnych badań klinicznych i laboratoryjnych w wielu ośrodkach na świecie. Zespół reumatologów z Bostonu od lat koncentruje swoje prace wokół wyjaśnienia problemu wpływu układu immunologicznego na rozwój zmian naczyniowych i włóknienie w przebiegu twardziny układowej.

Znaczenie tych badań jest istotne nie tylko w aspekcie poznawczej roli dociekań naukowych, ale również, a może nawet przede wszystkim, w praktycznym. Są bowiem źródłem informacji dotyczących molekularnych przyczyn rozwoju klinicznych objawów twardziny. Ta wiedza jest podstawowym źródłem opracowywania nowych leków. O ile wiek XX był okresem farmakoterapii opartej na chemii, o tyle wiek XXI to era biotechnologii. Badania dotyczące analizy zło-

zonych interakcji międzykomórkowych, niekontrolowanych stymulacji produkcji białek są źródłem fundamentalnej wiedzy koniecznej do tworzenia teoretycznych podstaw terapii celowanej (targeted therapy). W wielu dziedzinach medycyny, zwłaszcza w onkologii, pozycja tych leków jest już ugruntowana. Są skuteczniejsze i lepiej tolerowane niż terapia tradycyjna. W przypadku chorób tkanki łącznej wyniki badań klinicznych nie są jeszcze tak optymistyczne.

Michael York niezwykle szczegółowo przedstawił aktualny stan wiedzy na temat roli i wzajemnych powiązań wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Co istotne, opisał również istniejące kontrowersje dotyczące wpływu poszczególnych komórek czy cytokin na patogenezę twardziny. Mechanizmy odpowiedzi wrodzonej (innate immunity) prowadzą nie tylko do rozwoju nieswoistej reakcji zapalnej, ale również mobilizują komórki biorące udział w tworzeniu odpowiedzi nabytej (acquired immunity) do swoistej reakcji na patogen. Te same mechanizmy mogą zapoczątkować niekontrolowany rozwój choroby z autoimmunizacji. Ostatnie odkrycia wskazują, że tworzące się w przebiegu twardziny czy tocznia układowego kompleksy immunologiczne mogą pobudzać receptory toll-podobne i zaburzyć mechanizmy protekcyjne ustroju, chroniące przed rozwojem immunologicznej odpowiedzi skierowanej przeciwko własnym antygenom.



Należy podkreślić, że nie wszystkie aspekty istotne w etiopatogenezie twardziny są w pełni wyjaśnione. Wprawdzie wpływ mechanizmów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na rozwój dysregulacji immunologicznej jest potwierdzony zarówno w toczniu układowym, jak i w twardzinie, to jednak jednostki te wykazują wiele odrębności. Proces apoptozy, a zwłaszcza narażenie na antygeny komórek ulegających programowanej śmierci, pełni istotną rolę w rozwoju SLE, nie ma natomiast znaczenia w patogenezie twardziny. Podobnie, odmiennie niż w przypadku SLE, rola IFN w rozwoju i przebiegu twardziny jest nadal dyskusyjna i inaczej oceniana przez różnych autorów. Ciekawie przedstawiony jest wpływ polimorfizmu IRF-5 (interferon regulatory factor-5) na

zdolność produkcji przeciwciał i obecność zmian klinicznych w przebiegu twardziny. Polimorfizm oznacza występowanie różnorodnych odmian danego genu, co w konsekwencji może prowadzić do różnic w budowie i działaniu białka kodowanego przez ten gen. Białko IRF-5 jest czynnikiem transkrypcyjnym zwiększającym ekspresję genu dla IFN typu I oraz innych cytokin i chemokin prozapalnych uczestniczących w rozwoju zarówno SLE, jak i twardziny.

W ostatnich latach wiele prac poświęconych było analizie skuteczności nowych, selektywnych metod terapeutycznych w twardzinie, w tym leków biologicznych, jednak do chwili obecnej żaden z nich nie został zarejestrowany do leczenia tej ciężkiej choroby.