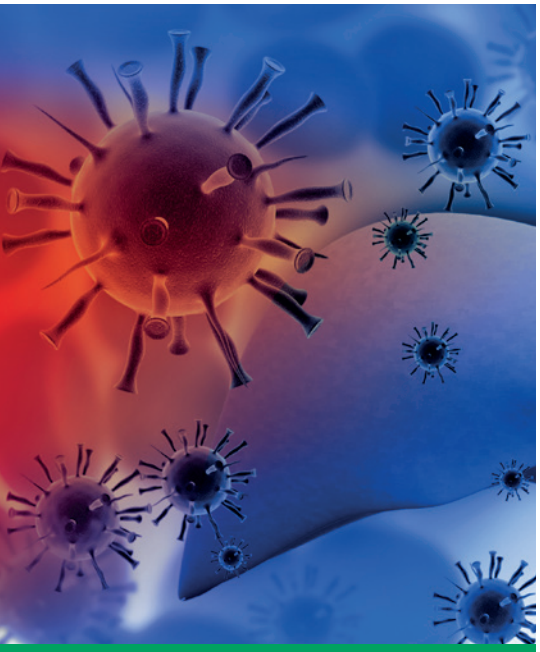
Role EB viru u roztroušené sklerózy: teorie a možnosti imunoterapie



B lymfocyty hrají v patofyziologii roztroušené sklerózy (MS) významnou roli, což potvrzuje léčebný efekt protilátek zaměřených na dosažení jejich deplece. Myšlenka, že viry mohou hrát roli v rozvoji MS, má dlouhou historii a je podpořena studiemi prokazujícími souvislost mezi virem Epstein-Barrové (EBV) a nástupem choroby. Vývoj antivirotik pro léčbu MS a studium role virů v patologii onemocnění si zaslužují širší pozornost. V časopise Trends in Molecular Medicine byl publikován článek na téma souvislosti EBV infekce a MS.[1] O tomto článku referujeme v následujícím textu.

EBV a roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza je chronické onemocnění související s imunitním systémem, se složitou etiologií zahrnující dysregulaci imunity, zánětem periferních nervů, a progresivním zánětem oblastí centrálního nervového systému (CNS), který vede ke ztrátě neuronů a invaliditě. Intermitentní vlny narušené regulace a aktivace imunitních buněk vedou k jejich transportu a perivaskulární infiltraci přes hematoencefalickou bariéru do CNS. Zde pak dochází k jejich reaktivaci a vytvoření lézí, což způsobuje relaps MS.

Virová infekce je jedním z klíčových environmentálních faktorů prostředí spuštění MS a modulace průběhu tohoto onemocnění, přičemž ze všech virů uvažovaných v patogenezi MS je nejlépe prozkoumán EBV. Jedná se o herpetický DNA virus s buněčným tropismem k B lymfocytům, který je původcem infekční mononukleózy (IM) a podílí se na některých malignitách včetně Hodgkinova lymfomu, Burkittova lymfomu, karcinomu žaludku, karcinomu nosohltanu a stavů souvisejících s HIV jako je orální vlasatá leukoplakie jazyka a další. Existují i důkazy, že infekce EBV může měnit transkripční faktory, které jsou spojené s revmatoidní artritidou nebo Sjögrenovým syndromem. EBV je zřejmě zapojen do vzniku celého klinického spektra onemocnění včetně MS s raným nástupem, relabujících-remitujících forem (RRMS) a progresivních forem (PMS), a hraje svou roli u pacientů s mírným a těžkým průběhem MS, což potvrzuje celá řada studií.

Mechanismus zapojení EBV do etiologie MS

EBV se běžně manifestuje jako celoživotní latentní infekce v lidských B lymfocytech s minimálními klinickými projevy či zcela bez příznaků. Dokáže uniknout dohledu imunitního systému a navíc dokáže ovlivnit diferenciaci buněk na infikované paměťové B lymfocyty. Několik teorií popisuje možný mechanismus vlivu EBV na rozvoj MS. EBV může přispívat k aberantní aktivaci imunitních buněk reagujících na CNS, což vede k relapsům MS. Teorie molekulární mimikry popisuje aktivaci T lymfocytů prostřednictvím expozice EBV antigenům a napadení antigenů CNS těmito buňkami. Další teorie popisuje, jak může být virový alfaB-krystalin chybně rozpoznán jako vlastní protein. Jiná teorie popisuje potenciál EBV preferenčně řídit prozánětlivé cytokinové odpovědi, např. tumor nekrotický faktor (TNF), lymfotoxin (LT) a interleukin-6 (IL-6). Další teorie založená na schopnosti EBV indukovat expresi receptoru spřaženého s EBV G-proteinem částečně podporuje migraci autoreaktivních T lymfocytů a infikovaných B lymfocytů do CNS. Několik studií popisuje detekci EBV-infikovaných B lymfocytů a plazmatických buněk v mozku pacientů s MS. U pacientů s MS byla dokonce identifikována genová exprese související s latentní infekcí EBV v meningeální tkáni a bílé mozkové hmotě.

Oslabení imunity způsobené EBV, perzistence virů a životnost B lymfocytů

V důsledku evolučních vztahů dokázaly viry a hostitelské buňky vytvořit schopnost symbiózy. Tato „koevoluce" vedla k vývoji mechanismů, které umožňují virům uniknout imunitnímu systému, což má za následek jejich dlouhodobé přežívání. EBV vstupují v tonsilách do buněk zárodečného centra, ze kterých vznikají paměťové B lymfocyty. Infikované buňky potom vykazují nízkou reaktivitu, což umožňuje zvýšení počtu paměťových B lymfocytů.

Další důležitý protein je virový homolog IL-10 (vIL-10), přítomný u pacientů s infekční mononukleózou (IM). IL-10 je normálně exprimován nejen myeloidními buňkami, ale i T i B lymfocyty. IL-10 může omezit autoimunitní reakci inhibicí růstu T lymfocytů, navíc inhibuje apoptózu buněk u IM. Naproti tomu vIL-10 podporuje perzistenci EBV, zpomaluje ničení infikovaných B lymfocytů a narušuje aktivitu T lymfocytů. Zároveň snižuje imunogenicitu EBV během počáteční, prelatentní fáze infekce, čímž se zesiluje nástup latentní EBV infekce. To významně prodlužuje přežití EBV a může vést k rozvoji onkologických, autoimunitních a dalších závažných onemocnění.

Význam teorie etiologické role EBV infekce pro léčbu MS

Klinická kontrola infekce EBV byla navržena jako prevence a léčba autoimunitních chorob. V případě MS může být kontrola infekce EBV zajištěna antivirotiky a posílením imunitního systému.

Antivirotika

EDUKAFARM farmi news
ČASOPIS, KTERÝ SI VÁŽÍ VAŠICH ZNALOSTÍ, PRO ODBORNÍKY LÉKÁREN.

PharmDr. Marek Lapka
Edukafarm, Praha

Pro léčbu MS bylo testováno několik antivirotik, např. famciclovir, stavudin, zidovudin, abakavir a raltegravir. Jejich použití bylo podpořeno účinností v léčbě AIDS/HIV a souvislostí endogenních retrovirů s MS a účinností proti infekci EBV, včetně inhibice replikace EBV DNA. Famciclovir a acyclovir jsou sice účinné v léčbě herpes zoster, varicelly a genitálního herpesu, dosud však nebyla dostatečně hodnocená účinnost u MS, v jedné studii s RRMS tato léčba selhala. Pozornost byla věnována i nukleosidovým analogům (např. penciclovir a ganciclovir). Studie u pacientů s MS bohužel neprokázaly žádný klinický účinek. Důvod nedostatečné účinnosti může být způsoben nízkým dopadem viru na MS, inaktivací virovou kinázou, omezeným trváním studie, rozdílným účinkem kombinace antivirotik a malou velikostí vzorku pacientů.

Vakcíny

V současné době není k dispozici žádná vakcína proti infekci EBV. Jedním z možných přístupů k vývoji takové vakcíny je zacílení na protein gp350 nebo jiné proteiny. Menší studie hodnotící vakcínu proti EBV zatím ukázala omezené výsledky v léčbě MS. Nové údaje ze studií, které testují imunogenicitu vakcín proti viru eboly a hepatitidy C, by však mohly vést k zajímavým závěrům. Nedávné studie o vakcínách proti herpetickým virům přinesly slibné výsledky. Podporují koncept, že by bylo možné navrhnout vakcínu, která by mohla zabránit rozvoj MS.

Cílené protilátky proti EBV

Protilátky rozpoznávající proteiny EBV exprimované během latence by mohly zesílit imunitní odpověď proti EBV. Dosud však nebyly hlášeny žádné studie stanovující kontrolu infekce EBV. Další výzkumné cíle lze získat ze série genomických asociačních studií, které identifikovaly 250 variant vedoucích k náchylnosti k MS.

Buněčná imunoterapie

Buněčná imunoterapie (BI) účinně cílí na transformované buňky infikované EBV. Podobný přínos BI lze očekávat u autoimunitních onemocnění jako je MS, jejíž cílem je snížit reaktivaci EBV ovlivněním buněk zapojených do patologie onemocnění. BI zahrnuje léčbu pomocí imunoablace, následované transplantací mezenchymálních a kmenových buněk a autologní transplantací kmenových buněk s následným zesílením jejich reparačních schopností. Přestože se jedná o potenciálně průlomové přístupy, přínosy jsou dosud omezené a v praxi jsou odsunuty k agresivním nebo těžko léčitelným formám MS.

Aplikace autologní nebo alogenní BI zaměřené na EBV infikované B lymfocyty představuje inovativní přístup. Aktuálně probíhá studie fáze I k vyhodnocení bezpečnosti alogenní EBV cytotoxické T lymfocytární imunoterapie u subjektů s RRMS a PMS. Dále probíhá studie posuzující bezpečnost a účinnost adoptivní BI s autologními EBV-specifickými cytotoxickými T lymfocyty u pacientů s první klinickou epizodou MS. Cílem studie je vytvořit imunitní odpověď schopnou obnovit rovnováhu mezi hostitelem a EBV.

Závěr

U většiny schválených terapií se předpokládá, že mají přímý a/nebo nepřímý dopad na paměťové B a T lymfocyty. U nich se totiž očekává role v patofyziologii MS, což v poslední době silně podporují klinické studie díky protilátce působící depleci B lymfocytů, ocrelizumabu. Ocrelizumab představuje průlomovou léčbu MS a jeho dopad na omezení aktivity onemocnění a poškození CNS. Není jasné, zda ocrelizumab moduluje regulaci nebo aktivaci paměťových B lymfocytů, ale je zajímavé sledovat přínosy dopadů terapie na EBV.

Žádný ze známých environmentálních faktorů nedokáže samostatně vyvolat MS. Zdá se, že nástup MS zahrnuje „kombinaci" faktorů, které mají za následek jednak narušenou autoimunitu, tak zánět v CNS. Zánět, který se objevuje v periferním nervstvu a v CNS, je ústředním bodem patofyziologie MS. V současné době se předpokládá, že etiopatogenetický proces MS způsobuje interakce mezi T a B lymfocyty, zejména mezi jejich paměťovými subsety. Významný tropismus, který má EBV k B lymfocytům, a jeho schopnost vyhnout se imunitnímu dohledu vysvětlují jejich dlouhodobé přežívání (viru i B lymfocytů), změnu biologie B- lymfocytů a perzistenci a hromadění autoreaktivních B lymfocytů, infikovaných EBV. Tyto buňky hrají v etiologii MS významnou roli.

EBV může přispívat jak k epizodickému, periferně zprostředkovanému zánětu, který je základem relapsů u MS a přidruženého perivaskulárního zánětu CNS, tak přispívat k difúzní, nerelabující progresivní formě MS. Více ukáží intervenčních studie, které budou selektivně eliminovat a/nebo modulovat EBV infikované paměťové B lymfocyty. Není zdaleka jasné, zda antivirotika budou přínosem k léčbě MS. Výzkum však pokračuje a zaměřuje se nejen na roli EBV v MS, ale i na další viry a jejich roli u autoimunitních onemocnění.

LITERATURA

1. *Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, et al. Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. Trends in Molecular Medicine 2020;26(3). https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003.*

FORMULACE LABO'LIFE-2LSEP

léčivý přípravek

SLOŽENÍ:

- Interleukin 1 (IL-1): 9 CH
- Interleukin 2 (IL-2): 27 CH
- Interleukin 4 (IL-4): 4 CH
- Interleukin 6 (IL-6): 17 CH
- Interleukin 10 (IL-10): 4 CH
- Interleukin 12 (IL-12): 27 CH
- Interleukin 13 (IL-13): 17 CH
- Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF): 4 CH
- Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF): 4 CH
- Epidermal Growth Factor (EGF): 4 CH
- Erythropoietin (EPO): 3 CH
- Glial. Deriv. Neurotroph. Fact. (GDNF): 4 CH
- Interferon Beta 1-a (IFN b-1a): 3 CH
- Interferon Gamma (IFN-g): 27 CH
- Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 4 CH
- Macrophage inflammatory protein 1 Alpha (MIP-1a): 27 CH
- Nerve Growth Factor (NGF): 4 CH
- Neutrophin 3 (NT3): 4 CH
- Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF): 4 CH
- Rantes: 27 CH
- Transforming Growth Factor Beta (TGF-b): 4 CH
- Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-a): 17 CH
- Specific Nucleic Acid SNA®-HLA I-01: 18 CH
- Specific Nucleic Acid SNA®-HLA II-01: 18 CH
- Specific Nucleic Acid SNA®-SEPa-01: 18 CH
- Specific Nucleic Acid SNA®-SEPb-01: 18 CH
- Specific Nucleic Acid SNA®-SEPc-01: 18 CH
- Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Oblasti použití vycházejí z vlastností a koncentrací jednotlivých složek. Zahrnují výživovou a imunitní podporu u demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, jako je roztroušená skleróza.

Více informací na www.edukafarm.cz