

# Od opodeldoku k infliximabu

VÁCLAV  
HOŘEJŠÍ

*„Tak nám zabili Ferdinanda,“ řekla posluhovačka panu Švejkovi, který opustiv před léty vojenskou službu, když byl definitivně prohlášen vojenskou lékařskou komisí za blba, živil se prodejem psů, ošklivých nečistokrevných oblud, kterým padělal rodokmeny. Kromě tohoto zaměstnání byl stížen rheumatismem a mazal si právě kolena opodeldokem.*

Jednou z nejčastějších autoimunitních chorob je revmatoidní artritida, lidově zvaná revma. Jak je všeobecně známo, je to bolestivé chronické zánětlivé onemocnění kloubů, které může postupně vést k těžkým poškozením a deformacím postižených kloubů (hlavně zápěstí a drobných kloubů na ruce a na nohou); do určité míry mohou být ale postiženy i ledviny, plíce a srdce.

Toto onemocnění postihuje kolem 1 % populace a přispívají k němu do určité míry genetické faktory.<sup>1</sup> Vliv genetických faktorů je ale poměrně omezený, protože u jednovaječných dvojčat se současně projevuje jen u asi 20 % případů. Rozhodující tedy musejí být nějaké vnější faktory. Podobně jako u mnoha jiných autoimunitních chorob jsou i zde častěji (2 až 3krát) postiženy ženy než muži. Jako spouštěče jsou podezřelé dosud neidentifikované infekce, snad některé herpesviry. Výraznými rizikovými faktory jsou periodontitida (zánět ozubice) a hlavně kouření (kuřáci onemocní až třikrát častěji než nekuřáci); naproti tomu mírné požívání alkoholu má kupodivu spíše příznivé účinky.

Revmatoidní artritida byla laboratorně klasicky diagnostikována stanovením tzv. revmatoidního faktoru v krvi. Revmatoidní faktor je směsí imunokomplexů autoprotilátek proti Fc-částem jiných imunoglobulinových molekul. Proč organismus začne vytvářet takovéto autoprotilátky, je doposud záhadou, o které však lze rozumně spekulovat. Jak známo, během infekce nejružnějšími patogenními mikroorganismy vznikají specifické protilátky, které se na tyto mikroorganismy navazují, a tím jim jednoduše brání v nasednutí na buněčné povrchy, jednak je činí „chutnějšími“ pro fagocytující buňky (hlavně neutrofilní granulocyty). V každém případě z takových mikroorganismů obalených protilátkami vyčnívají Fc-části imunoglobulinových molekul. Zdá se, že právě takto „nápadně“ exponované Fc-fragmenty na některých specifických mikrobiálních površích mohou být nejprve nějak strukturně nebo konfor-

mačně pozměněny (např. částečně deglykosylovány) a pak mylně rozpoznány jako cosi nepatřičného, proti čemu je potřeba zahájit tvorbu obranných protilátek, které pak vytvářejí onen revmatoidní faktor. Tyto modifikované molekuly protilátek mohou také abnormálně interagovat s makrofágy a jinými buňkami vybavenými Fc-receptory.

Revmatoidní faktor ale není pro revmatoidní artritidu příliš specifický – vyskytuje se běžně i u jiných chronických chorob, ba i v krvi mnoha celkem zdravých lidí, zvláště vyššího věku. Mnohem specifičtější diagnostickým biomarkerem artritidy jsou protilátky proti některým proteinům cytoskeletu a mezibuněčné hmoty (např. kolagenu, fibrogenu, vimentinu, fillagrinu) modifikovaným aminokyselinou citrulinem.<sup>2</sup> Tato modifikace vzniká působením enzymu peptidylarginin deiminasy, který mění iminoskupiny některých argininových zbytků těchto proteinů na aminoskupiny. Takováto modifikace může být imunitním systémem rozpoznávána jako cosi nepatřičného, a tak vyvolávat tvorbu protilátek. Je celkem pravděpodobné, že zvýšená citrulinace a následná tvorba anticitrulinových protilátek může být prvním krokem na cestě k vzniku revmatoidní artritidy. O tom, že citrulinované proteiny mohou být spouštěči revmatoidní artritidy, může svědčit to, že – jak bylo řečeno – mezi genetické rizikové faktory patří i některé varianty genu kódujícího enzym odpovědný za vznik citrulinu. Ještě pádnějším důvodem by mohlo být i to, že rizikovým faktorem je periodontitida. Toto onemocnění je totiž vyvoláváno bakterií *Porphyromonas gingivalis*, která onen enzym produkuje. Spouštěcí úloha zánětlivého procesu v ozubici navíc poněkud překvapivě ukazuje, že revmatoidní artritida může mít počátky úplně jinde než v kloubech.

Protilátky proti citrulinovaným proteinům se zřejmě navazují na příslušné autoantigeny v synoviu (výstelce kloubního pouzdra), aktivují pak makrofágy, které vyvolají primární, zpočátku nepříliš intenzivní zánět. Zánětlivé prostředí zvyšuje intenzitu citrulinace, což zase zvyšuje množství navázaných autoprotilátek atd. – typický případ děje s pozitivní zpětnou vazbou. To vede následně k přilákání jiných imunitních buněk, včetně T-lymfocytů. Zánětlivé prostředí napomáhá k aktivaci potenciálně autoreaktivních klonů těchto buněk prozánětlivých typů Th1 a Th17 (viz např.

Prof. RNDr. Václav Hořejší,  
CSc., viz Vesmír 94, 93,  
2015/2.



Vesmír 90, 682, 2011/12; 92, 542, 2013/10 a 93, 329, 2014/6). Ty rozeznávají fragmenty proteinů kloubního pouzdra navázané na „prezentční“ molekuly HLA-DR (zvláště některých jejich alelických forem) na povrchu dendritických buněk a makrofágů, pomnoží se, aktivují a svými cytokinovými produkty zintenzivňují zánětlivou reakci. To vede k stále se zhoršujícímu destruktivnímu zánětu kloubu, na jehož udržování a prohlubování se podílejí cytokiny IL-1, IL-6, IL-15, IL-17 a hlavně TNF $\alpha$ . Výsledkem je otok synovia, zvýšené prokrvení a přívod dalších protilátek, imunokomplexů a buněk, pomnožení synoviálních buněk (fibroblastů), deformace kloubů, ztráta hybnosti a postupná destrukce chrupavky a kosti agresivními enzymy buněk aktivovaných chronickým zánětem.

V tomto scénáři se zdá logické, že rizikovým faktorem je přítomnost varianty genu kódujícího aktivnější formu důležité signalizační molekuly bílých krvinek, fosfatasy PTPN22 – ta přispívá k intenzivnějším imunitním odpovědím (což může být dobré, pokud jde o boj proti infekci, ale horší v případě autoimunit).

Podobně jako u jiných chronických zánětlivých onemocnění se k zmírnění příznaků revmatoidní artritidy používají protizánětlivé léky, resp. analgetika jako aspirin či ibuprofen. Zhoršování stavu se dá částečně nebo téměř úplně zastavit pomocí imunosupresivních látek jako methotrexát, azathioprin či sulfasalazin. Skutečným průlomem bylo před téměř dvaceti lety zavedení tzv. biologických léčiv, tedy monoklonálních protilátek nebo rekombinantních proteinů blokujících funkce prozánětlivých cytokinů TNF $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1) či IL-6, které se většinou podávají v kombinaci s methotrexátem. Sem patří především humanizované monoklonální protilátky infliximab a adalimumab vážící TNF $\alpha$ ,<sup>3</sup> tocilizumab (blokuje vazbu IL-6 k jeho receptoru), etanercept (rekombinantní inhibitor TNF $\alpha$ ), anakinra (rekombinantní antagonist receptoru pro IL-1). Léčebný účinek mají také monoklonální protilátky likvidující B-lymfocyty (rituximab) a rekombinantní inhibitory funkce T-lymfocytů (abatacept – blokuje kostimulační receptor CTLA-4). Tato moderní léčiva zabírají až u 80 % pacientů s revmatoidní artritidou; potíží ovšem je, že léčba je velmi drahá, takže se k nim většinou přistupuje, až když selhávají mnohem levnější imunosupresiva. Tyto moderní a účinné terapeutické prostředky mají ovšem obdobný kaz na kráse jako ostatní imunosupresiva – pacienti, kteří je užívají, jsou vystaveni vyššímu riziku některých infekcí. Proto je např. použití biologických léčiv zaměřených proti TNF $\alpha$  kontraindikováno u pacientů s aktivní či latentní tuberkulózou.

V uplynulých letech mě vždy překvapovalo, že se na různých mezinárodních imunologických konferencích experti v oblasti revmatoidní artritidy nemohli shodnout na tom, co je vlastně u revmatoidní artritidy důležitější – jestli produkty B-lymfocytů (protilátky),

## SLOVNÍČEK

**Antigeny** jsou látky, které imunitní systém rozpozná a reaguje na ně.

**Fc-fragment** je část molekuly imunoglobulinu, kterou se protilátka může vázat na Fc-receptory leukocytů (bílých krvinek).

**Protilátky (imunoglobuliny)** jsou proteiny, které jsou schopny jako součást imunitního systému identifikovat a zneškodnit cizí objekty (např. bakterie a viry). Vážou tedy antigeny a vyvolávají další biologické pochody nezávislé na specifitě protilátky.

**Synovium** je vnitřní výstelka kloubu.

nebo zánětlivé T-lymfocyty; někdy se zdálo, že zastánci těchto dvou odlišných názorů jsou až zuřivě nesmiřitelnými protivníky. Ačkoli tato vášnivá diskuse nadále pokračuje, zdá se, že část pravdy mají oba tábory (viz uvedený, celkem všeobecně přijímaný scénář). Jasným důkazem zásadní úlohy T-lymfocytů jsou úspěšné terapie založené na potlačení aktivity cytokinů produkovaných těmito buňkami buď přímo, nebo jinými buňkami pod vlivem aktivovaných T-lymfocytů. Význam protilátek a B-lymfocytů naopak ilustrují terapeutické efekty monoklonálních protilátek likvidujících B-lymfocyty (rituximab).

1) Zvýšenou náchylnost mají lidé s některými variantami genu kódujícími  $\beta$ -řetězec MHC glykoproteinu HLA-DR, fosfatasy PTPN22 a (u Asiátů) enzym peptidyl arginin deiminasy IV (PADI40).

2) Fox, J. Immunol. 195, 5, 2015.

3) Monaco et al., Int. Immunol. 27, 55, 2015.

## INZERCE

# 10. STUDENTSKÁ KONFERENCE

23. září 2015 | Fakulta stavební ČVUT v Praze

Navštivte finále soutěže Student GIS Projekt, kde absolventi představí své práce s tematikou geografických informačních systémů Esri a ENVI.

Seznámíte se s projekty univerzit a poznáte nadějně mladé geoinformatiky.

Účast na 10. studentské konferenci je zdarma!

Více informací na [www.arcdata.cz](http://www.arcdata.cz)

ARCDATA PRAHA



Mediální partneři 10. studentské konference:



vesmír

Zeměměřič