

# Postępy w badaniach nad mechanizmem działania IVIg

## Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg

Hans-Peter Hartung

Department of Neurology, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Niemcy

Przedrukowano za zgodą z: *J. Neurol.* 2008; 255 (supl. 3): 3-6

### STRESZCZENIE

Cząsteczka IgG stanowi główny składnik dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*). Komercyjne preparaty IVIg pochodzą od grupy dawców, w wyniku czego zawierają również niewielkie ilości przeciwciał IgA, IgM, a także cytokiny Th2 oraz antagonistów cytokin. Substancje te również wpływają na efekt terapeutyczny. Podstawowe znaczenie dla działania IVIg mają: komórki T, cytokiny, zjawisko przechodzenia komórek odpornościowych przez błony biologiczne, komórki B, dopełniacz oraz receptory Fc. Stwierdzono, że IVIg inaktywują auto reaktywne komórki T poprzez współzawodniczenie i przerywanie ich interakcji z komórkami prezentującymi antygen. Wydaje się, że IVIg przywracają również równowagę w działaniu cytokin — w badaniach wykazano, że IVIg zawierają przeciwciała i antagonistów dla cytokin prozapalnych. Dodatkowo, uważa się, że IVIg ingeruje i zapobiega przechodzeniu autoodpornościowych komórek T przez barierę krew–nerw. Badano efekty działania egzogennych przeciwciał na komórki B. Uważa się, że IVIg zmniejszają produkcję przeciwciał przez komórki B, zakłócają proliferację komórek B poprzez blokadę receptorów powierzchniowych komórki i zapobiegają aktywacji pewnych podtypów komórek B. Ponadto IVIg mogą wpływać na odporność wrodzoną poprzez mechanizm blokowania w kaskadzie aktywacji dopełniacza oraz blokowanie aktywności, w której pośredniczy receptor Fc, co powoduje zmniejszenie

aktywności makrofagów. Podsumowując, IVIg charakteryzują się licznymi mechanizmami działania, których efekty kumulują się w celu ograniczenia odpowiedzi immunologicznej. Może to być istotne w leczeniu zaburzeń nerwowo-mięśniowych oraz neuropatii immunologicznych.

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2009; 5 (4): 208–211

**Słowa kluczowe:** IVIg, odporność, neuropatie, przeciwciała, mechanizm

### Postępy w badaniach nad mechanizmem działania IVIg

Początek wykorzystania przeciwciał w leczeniu datuje się na późne lata XIX wieku, kiedy laureat Nagrody Nobla — Emil von Behring oraz jego kolega — Shibasaburō Kitasato opisali przeciwciała przeciwko błonicy jako ważną składową odporności. Immunoglobuliny dożylnie początkowo stosowano w zakażeniach — jako profilaktykę lub po ekspozycji na patogeny. Później zaczęto je stosować jako terapię zastępczą u pacjentów z zaburzeniami odporności. W 1981 roku po raz pierwszy opisano zastosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*) w leczeniu chorób autoimmunologicznych [11].

Neurologia jest dziedziną, w której prowadzi się najwięcej badań poświęconych terapeutycznym zastosowaniom IVIg. Badania nad podawaniem IVIg przeprowadzono w 20 schorzeniach neurologicznych. Zastosowanie IVIg najlepiej przebadano w zakresie chorób nerwowo-mięśniowych. Najwięcej danych dotyczy zespołu Guillaina-Barrégo. Jed-

**Adres do korespondencji:** prof. H.-P. Hartung  
Dept. of Neurology, Heinrich-Heine-University  
Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf, Germany  
e-mail: [hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de](mailto:hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de)  
Copyright © 2008 Springer Part of  
Springer Science + Business Media  
*Polski Przegląd Neurologiczny* 2009, 5, 208–211  
Tłumaczenie: lek. Anna Gójska  
Wydanie polskie: Via Medica

nostki chorobowe, w których najczęściej prowadzi się badania, to:

- zespół Guillaina-Barrégo;
- przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*);
- wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, *multifocal motor neuropathy*);
- polineuropatia związana z paraproteinemią IgM (*paraproteinemic [IgM] polyneuropathy*);
- *myasthenia gravis*;
- zespół Lamberta-Eatona.

Cząsteczkę IgG, która jest głównym składnikiem produktu IVIg, można podzielić na dwie istotne podjednostki — obszary wiązania antygeny, które są zaangażowane w odporność nabytą, oraz część Fc, która odpowiada za odporność wrodzoną. Różne preparaty komercyjne, które pochodzą od 5000–10 000 dawców krwi, poza IgG zawierają zazwyczaj mniejsze ilości przeciwciał IgA i IgM oraz innych cząsteczek, których działanie może się również składać na efekt działania terapeutycznego leku. Przeciwciała występują przede wszystkim w formie monomerycznej, ale również jako dimery i polimery.

Efekty IVIg można ogólnie podzielić na wynikające z działania samej cząsteczki IgG oraz z działania immunomodulacyjnych składników innych niż IgG. W zakresie układu odpornościowego zidentyfikowano liczne potencjalne punkty uchwytu dla działania IVIg.

### Komórki T

Komórki T odgrywają decydującą rolę w nabytej odpowiedzi immunologicznej. W interakcji między komórką prezentującą antygen (APC, *antigen-presenting cell*) a komórką T uczestniczą liczne cząsteczki — głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*), CD4/CD8 oraz receptory komórek T (TCR, *T-cell receptors*). Różne składniki IVIg, takie jak rozpuszczalny CD4/CD8, rozpuszczalny antygen leukocytów ludzkich (HLA, *human leukocyte antigen*) i anty-TCR, mogą inaktywować autoreaktywne komórki T poprzez konkurencję i przerywanie interakcji z APC. Inne czynniki obecne w preparacie IVIg mogą prowadzić również do apoptozy komórek T. Podsumowując, IVIg mogą inaktywować, wyciszać lub wywoływać zaprogramowaną śmierć komórek T [10].

### Cytokiny

Cytokiny są istotnym punktem uchwytu terapeutycznego dla IVIg. W momencie aktywacji komórek T jest uwalniany złożony zestaw cytokin, włączając interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukinę 4 (IL-4, *inter-*

*leukin 4*) oraz interleukinę 5 (IL-5, *interleukin 5*). Cząsteczki te można zaklasyfikować jako cytokiny Th1, które są prozapalne, lub cytokiny Th2 — przeciwzapalne. W wielu zaburzeniach autoimmunologicznych wykazano, że jest zaburzona równowaga między cytokinami Th1 i Th2 oraz że cytokiny Th1 przeważają nad przeciwstawnie działającymi cytokinami Th2. Wiele grup badawczych wykazało, że IVIg mogą pomagać w przywróceniu tej równowagi, ponieważ zawierają przeciwciała przeciwko cytokinom Th1, liczne cytokiny Th2, a także antagonistów dla prozapalnych cytokin Th1 [9].

### Przechodzenie komórek odpornościowych do obwodowego układu nerwowego

Przechodzenie komórek autoimmunologicznych z krążenia przez barierę krew–nerw może prowadzić do zniszczenia osłonki mielinowej obwodowego układu nerwowego. Uważa się, że autoreaktywne komórki T i B przylegają do bariery krew–nerw, przechodzą przez nią i wywierają swój szkodliwy wpływ. Czynniki znajdujące się na samych komórkach T oraz na śródbłonku i jego błonie podstawnej są ważne dla zaistnienia zjawiska przejścia przez barierę krew–nerw. Dane sugerują, że istotne składniki macierzy pozakomórkowej śródbłonka są blokowane przez IVIg, co przerywa migrację komórek T z krwi do nerwów obwodowych. W ten sposób IVIg mogą hamować tworzenie się zmian zapalnych w narządach docelowych, w których dochodzi do nieprawidłowych odpowiedzi immunologicznych [2, 19].

### Komórki B

Wiele z chorób autoimmunologicznych jest spowodowanych autoprzeciwciałami produkowanymi przez komórki B. Zaproponowano kilka sposobów działania, w jaki IVIg mogą wpływać na ten mechanizm:

- wykazano, że IVIg zmniejszają produkcję przeciwciał przez komórki B;
- IVIg mogą zawierać liczne antyidiotypy — są to naturalnie występujące autoprzeciwciała, które neutralizują przeciwciała patogenne; w preparatach IVIg zidentyfikowano następujące przeciwciała antyidiotypowe: antyczynnik VIII, anty-DNA, antytyreoglobulinę, antyneuroblastomę oraz antylamininę;
- przeciwciała anty-CD5 wykrywane w preparatach IVIg blokują aktywność specyficznej subpopulacji komórek B, produkującej naturalnie występujące autoprzeciwciała;
- IVIg mogą blokować występujące na powierzchni komórek B receptory, które są odpowiedzialne za stymulację ich proliferacji [5, 8].

Immunoglobuliny dożylnie mogą wywierać swój korzystny wpływ poprzez wzmaganie katabolizmu patogennych autoprzeciwciał. W efekcie tym pośredniczy swoisty receptor — noworodkowy receptor Fcy (FcRN, *neo-natal Fcy receptor*), który odgrywa kluczową rolę w katabolizmie IgG. Egzogenne IgG wysycają FcRN, przyspieszając tym samym katabolizm patogennego IgG w krążeniu [20].

W niedawno przeprowadzonym badaniu wykazano, że IVIg mogą neutralizować istotny czynnik (czynnik aktywizujący komórki B [BAFF, *B-cell activating factor*]), który jest ważny dla różnicowania się komórek B. W komercyjnych preparatach IVIg znajdują się przeciwciała przeciwko BAFF, które przerywają dalsze różnicowanie się komórek B, co zapobiega tworzeniu się autoprzeciwciał [12, 13].

Wreszcie, interesujące wyniki uzyskano w ostatnio przeprowadzonym badaniu, w którym autorzy badali w surowicy przeciwciała, które mają znaczenie w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (czynnik reumatoidalny [RF, *rheumatoid factor*]). Doustne stosowanie IVIg prowadziło do obniżenia miana RF w surowicy, co oznacza, że zmniejszyła się produkcja autoprzeciwciał [14].

### Układ dopełniacza

Dożylnie immunoglobuliny wpływają także na układ dopełniacza — ważną składową odporności wrodzonej. Istnieje kilka mechanizmów aktywacji układu dopełniacza, a IVIg blokują pewne etapy kaskady aktywacji dopełniacza i zapobiegają powstawaniu końcowego kompleksu dopełniacza (który może niszczyć osłonkę mielinową komórek nerwowych). Na przykład, składniki IVIg wiążą się z C1q, C4b, C3b oraz promują degradację C3b [4].

W badaniach prowadzonych w przypadku zespołu Guillaina-Barrégo wykazano, że podanie IVIg zapobiega aktywacji dopełniacza. Do hodowli nerwu obwodowego dodano przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko swoistemu gangliozydowi (uważanemu za istotny autoantigen w przypadku zespołu Guillaina-Barrégo). Wykazano następnie, poprzez obecność produktu aktywacji — C3b, aktywację układu dopełniacza. W momencie dodania IVIg nie stwierdzono aktywacji układu dopełniacza, a cytotoksyczny efekt przeciwciała antyglikozydowego był zmniejszony [6]. Co ciekawe, niedawno uzyskano dowody na protekcyjną rolę IVIg w doświadczalnym modelu niedokrwiennego uszkodzenia mózgu. Wykazano, że IVIg wpływa na ekspresję neuronalnego dopełniacza, co prowadzi do redukcji aktywacji kaspazy 3 i zmniejszenia śmiertelności komórek nerwowych [3].

### Receptory Fc

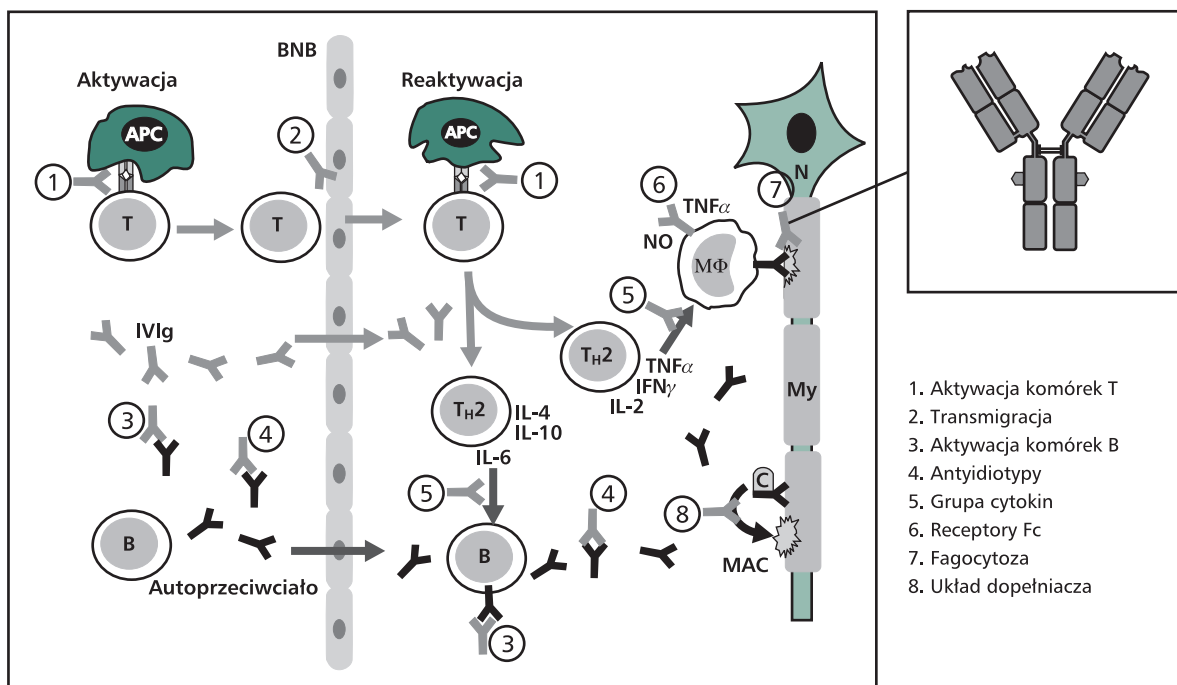
Receptory Fc, obecne na powierzchni szeregu komórek hematopoetycznych, włączając makrofagi, komórki dendrytyczne, mikroglej i neutrofile, występują w wielu różnych podtypach, z których niektóre wykazują działanie aktywizujące, a inne — hamujące. W wielu badaniach dowiedziono, że IVIg poprzez receptor Fc mogą wpływać na aktywność różnych odpowiednich komórek odpornościowych. Mimo pewnych kontrowersji ogólnie uważa się, że IVIg blokują receptory aktywizujące, indukują czynniki hamujące oraz, jak wcześniej wspomniano, blokują noworodkowy receptor Fc zaangażowany w katabolizm IVIg. Końcowym efektem tych działań jest zmniejszenie niszczącej aktywności makrofagów [1, 16–18].

W dwóch podstawowych badaniach poświęconych chorobie tkanki łącznej — zapaleniu skórno-mięśniowemu (*dermatomyositis*) — wykazano opisywane punkty uchwytu oraz przedstawiono liczne efekty działania IVIg. W 1993 roku Dalakas i wsp. badali tkankę przed podaniem IVIg oraz po podaniu i obserwowali wyraźne różnice w ekspresji białek adhezyjnych (ICAM, *intracellular adhesion molecule*) i MHC I po leczeniu z użyciem IVIg [7]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez tę samą grupę udowodniono również, że IVIg istotnie ogranicza produkcję cytokin, molekuł adhezyjnych i czynników dopełniacza, co stanowi przekonujący dowód, że IVIg wpływają na powyższe szkodliwe składowe reakcje immunologiczne [15].

### Wniosek

Podsumowując, IVIg działają w oparciu o liczne, różne mechanizmy, z których wiele może być istotnych w patologii zaburzeń nerwowo-mięśniowych i neuropatii immunologicznych (ryc. 1).

Udowodniono, że IVIg inaktywuje, wycisza lub prowadzi do apoptozy komórki T, jednocześnie przywracając równowagę w zakresie cytokin anty- i prozapalnych. Dodatkowo, uważa się, że IVIg zakłócają przechodzenie komórek autoimmunologicznych przez barierę krew-nerw. Dobrze zbadano wpływ egzogennych przeciwciał na komórki B. Uważa się, że IVIg zmniejszają produkcję przeciwciał przez komórki B, zakłócają proliferację komórek B poprzez receptory powierzchniowe komórek B oraz blokują aktywność pewnych podtypów komórek B. Immunoglobuliny dożylnie mogą również zawierać liczne antyidiotypy, które neutralizują przeciwciała patogenne. Wreszcie wykazano, że terapia IVIg przerywa kilka etapów kaskady aktywacji dopełniacza oraz wpływa na aktywność, w której pośredniczy receptor Fc.



**Rycina 1.** Sposoby działania dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*) w przypadku neuropatii immunologicznych; BNB (*blood-nerve barrier*) — bariera krew-nerv; APC (*antigen-presenting cell*) — komórka prezentująca antygen; T — komórka T; B — komórka B;  $T_H2$  — limfocyt  $T_H2$ ; IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina 6; IL-4 (*interleukin 4*) — interleukina 4; IL-10 (*interleukin 10*) — interleukina 10; IL-2 (*interleukin 2*) — interleukina 2; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu;  $TNF\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) — czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ ; MΦ — makrofag; IFN- $\gamma$  — interferon  $\gamma$ ; N — neuron; My (*myelin*) — mielina; C — układ dopełniacza; MAC (*membrane attacking complex*) — kompleks atakujący błonę

## Konflikt interesów

H.-P. Hartung otrzymywał wynagrodzenia za konsultacje i przemówienia na sympozjach naukowych od firm *Bayer Vital*, *Talecris*, *Octapharma* oraz *Baxter*; wszystkie za zgodą Szpitala Uniwersyteckiego CEO oraz Prezydenta *Heinrich-Heine-University*. Był członkiem komisji przewodniczącej w badaniu ICE poświęconym CIDP, sponsorowanym przez firmę *Bayer Vital/Talecris*.

## PIŚMIENNICTWO

- Anthony R.M., Nimmerjahn F., Ashline D.J., Reinhold V.N., Paulson J.C., Ravetch J.V. Recapitulation of IVIg anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 2008; 320: 373–376.
- Archelos J.J., Hartung H.P. Pathogenetic role of autoantibodies in neurological diseases. *Trends Neurosci.* 2000; 23: 317–327.
- Arumugam T.V., Tang S.C., Lathia J.D. i wsp. Intravenous immunoglobulin (IVIg) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 14 104–14 109.
- Basta M., Dalakas M.C. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1729–1735.
- Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3: 262–272.
- Buchwald B., Ahangari R., Weishaup A., Toyka K.V. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 673–680.
- Dalakas M.C., Illa I., Dambrosia J.M. i wsp. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1993–2000.
- Ephrem A., Misra N., Hassan G. i wsp. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Med.* 2005; 5: 135–140.
- Hemmer B., Archelos J.J., Hartung H.P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 291–301.
- Hemmer B., Nessler S., Zhou D., Kieseler B., Hartung H.P. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006; 2: 201–211.
- Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. i wsp. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228–1231.
- Krumbholz M., Theil D., Derfuss T. i wsp. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 195–200.
- Le Pottier L., Bendaoud B., Dueymes M. i wsp. BAFF, a new target for intravenous immunoglobulin in autoimmunity and cancer. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 257–265.
- Maier E., Reipert B.M., Novy-Weiland T. i wsp. Induction of immune tolerance by oral IVIg. *Int. Immunopharmacol.* 2007; 7: 351–359.
- Raju R., Dalakas M.C. Gene expression profile in the muscles of patients with inflammatory myopathies: effect of therapy with IVIg and biological validation of clinically relevant genes. *Brain* 2005; 128: 1887–1896.
- Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484–486.
- Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Ann. Rev. Immunol.* 2008; 26: 513–533.
- Nimmerjahn F., Ravetch J.V. The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 11–15.
- Vassilev T.L., Kazatchkine M.D., Van Huyen J.P. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood* 1999; 93: 3624–3631.
- Yu Z., Lennon V.A. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 227–228.