

Immunomodulacja w chorobach metabolicznych — terapia na jutro?

dr n. med. Katarzyna Kozar-Kamińska

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa



Proces zapalny odgrywa znaczącą rolę w patofizjologii chorób metabolicznych. Tkanka tłuszczowa u osób otyłych przejawia cechy przewlekłego zapalenia, które w rezultacie prowadzi do rozwoju insulinooporności. Mechanizm dysfunkcji obejmuje nieprawidłową aktywację komórek tłuszczowych (adipocytów) i komórek układu odpornościowego,

m.in. makrofagów, limfocytów i mastocytów, głównie w obrębie trzewnej tkanki tłuszczowej [1].

W warunkach fizjologicznych toczący się proces zapalny podlega wpływom mechanizmów kontrolnych, które ograniczają nadmierną lub przedłużającą się odpowiedź immunologiczną. Funkcję modulującą pełnią komórki działające supresyjnie w mechanizmie kontaktu bezpośredniego (receptory powierzchniowe) lub poprzez wydzielane cytokiny. Limfocyty T regulatorowe (Tregs) stanowią ok. 5% obwodowych komórek CD4⁺ i charakteryzują się ekspresją czynnika transkrypcyjnego Foxp3 [2]. Brak tego białka wywołuje u myszy objawy zespołu limfoproliferacyjnego i wielonarządowej choroby autoimmunizacyjnej, u ludzi jest przyczyną związanego z chromosomem X zespołu zaburzeń odporności, poliendokrynopatii i enteropatii. Naturalne limfocyty T regulatorowe odgrywają kluczową rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu homeostazy i tolerancji immunologicznej. W związku z tym zachęcające wydaje się wykorzystanie tej populacji w terapii komórkowej zaburzeń autoimmunologicznych, u pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub po transplantacjach narządowych [3]. Niewykluczone, że podobna terapia znajdzie w przyszłości zastosowanie w zapobieganiu powikłaniom otyłości, zespołu metabolicznego i miażdżycy. Pierwsze próby kliniczne z użyciem limfocytów T regulatorowych już trwają, choć szczegółowego dopracowania wymaga metodyka hodowli tych komórek w warunkach *in vitro*. Optymalnie, namnażane w ten sposób limfocyty powinny posiadać kilka cech charakterystycznych dla naturalnych komórek T regulatorowych: 1) stabilny fenotyp CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺; 2) zdolność do supresji reaktywnych limfocytów T; 3) brak możliwości przekształcania się w kierunku populacji efektorowych limfocytów T i komórek Th17; 4) znikome wydzielanie cytokin prozapalnych po stymulacji. Taka konstelacja właściwości stwarza szansę na pozyskanie narzędzia do selektywnej i skutecznej terapii. Niewątpliwym utrudnieniem w osiągnię-

ciu tego celu jest brak jednoznacznie zdefiniowanych markerów do selekcji komórek regulatorowych z krwi obwodowej. Białko Foxp3 jest cząsteczką wewnątrzkomórkową i nie może być wykorzystane do izolowania żywych komórek. CD25 (łańcuch α receptora dla IL-2) jest markerem powierzchniowym, powszechnie stosowanym do selekcjonowania obwodowych limfocytów T regulatorowych. Należy przy tym pamiętać, że ekspresja tej cząsteczki ulega zwiększeniu także w trakcie aktywacji limfocytów CD4⁺ efektorowych, jednak jest przejściowa i mniej nasilona. Znane są również inne markery komórek T regulatorowych, należą do nich: peptyd LAP, receptor typu I i II dla IL-1 (CD121a/CD121b), CTLA-4 (ICOS) oraz GITR.

Łuczyński i wsp. [4] proponują metodę izolacji komórek T regulatorowych z krwi obwodowej pacjentów (dzieci) z zespołem metabolicznym. Doświadczenia wykonano z niewielkiej objętości materiału biologicznego, przy użyciu komercyjnie dostępnych odczynników. Wartościowym uzupełnieniem przedstawionych wyników będzie z pewnością analiza funkcjonalna otrzymanych komórek. Wiadomo obecnie, że atrakcyjną populacją wyjściową do selekcji limfocytów regulatorowych i ekspansji w warunkach *in vitro* są komórki CD4⁺CD25^{high}. W pracy Ukena i wsp. [5] ta populacja charakteryzuje się stabilnym fenotypem i silnymi właściwościami immunosupresyjnymi. Jednocześnie odpowiednie warunki stymulacji pozwalają osiągnąć pożądane ilości komórek do zastosowania w praktyce klinicznej (tj. ok. 1 mln/kg mc.). Czy również satysfakcjonujące wyniki otrzymają Łuczyński i wsp. — czekamy na rezultaty dalszych badań.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol*, 2011; 29: 415–445.
2. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T et al. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 2008; 133: 775–787.
3. Shan J, Guo Y, Luo L et al. Do CD4⁺Foxp3⁺ Treg cells correlate with transplant outcomes: a systematic review on recipients of solid organ transplantation. *Cell Immunol*, 2011; 270: 5–12.
4. Łuczyński W, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Bossowski A et al. Transformation of conventional T cells into regulatory T cells in children with metabolic syndrome. *Kardiol Pol*, 2011; 69: 1221–1226.
5. Ukena SN, Höpting M, Velaga S et al. Isolation strategies of regulatory T cells for clinical trials: phenotype, function, stability and expansion capacity. *Exp Hematol*, 2011 [Epub 2011 Aug 22].