Epstein-Barr-virukselle herkistetyt autologiset T-solut ja MS-taudin hoito

MS-UK kirjoitti 11.5.2017, että puolet Epstein-Barr-virukselle herkistetyillä T-soluilla hoidetuista etenevää ms-tautia sairastavista koki taudin oireiden helpottavan merkittävästi. Alustavan tutkimuksen positiiviset havainnot tällaisen adaptiivisen immuuniterapian vaikutuksista saattavat tulevaisuudessa avata uudenlaisen lähestymistavan etenevän ms-taudin hoitoon.

Ms-tauti lyhyesti

Neurologian isänä pidetty Jean-Marie Charcot tunnisti ms-taudin taudinkuvan yli sata vuotta sitten. Tutkimus, diagnosointimenetelmät sekä taudin oireiden hoito ovat ottaneet suuria edistysaskeleita viime vuosikymmeninä, mutta tautiin ei edelleenkään tunneta parantavaa lääketieteellistä hoitoa.

Sairastumisen edellytykset

Tiedetään, että ms-tautiin sairastuminen edellyttää geneettistä alttiutta sairastua sekä yhtä tai useampaa taudin laukaisevaa ympäristötekijää. Tämä tarkoittaa sitä, että kaikki geneettisen alttiuden omaavat eivät suinkaan sairastu, koska eivät altistu sairauden laukaiseville tekijöille.

Nykyisin ms-tautia sairastaa arviolta 2 – 2,5 miljoonaa ihmistä maailmassa. Noin 10 % sairastuneista sairastaa ensisijaisesti etenevää (PPMS) tautimuotoa, joka on miehillä yleisempi ms-tauti.

Alessio Fasanon mukaan autoimmuunitautiin sairastuminen vaatii

kolmen tekijän toteutumisen: 1. geneettisen alttiuden, 2. vuotavan suolen oireyhtymän ja 3. taudin laukaisevan ympäristötekijän (esimerkiksi viruksen, bakteerin, toksiinin tai jonkin muun patogeenin pääsyn elimistöön vuotavan suolen/ohutsuolen lisääntyneen läpäisevyyden vuoksi).

Varmasti ei tiedetä, ovatko aaltoilevasti etenevä (RRMS) ja ensisijaisesti etenevä (PPMS) ms-tauti saman sairauden kaksi muotoa vai kaksi erillistä autoimmuunitautia.

Hoito

Aaltoilevaan ms-tautiin tunnetaan useita oireita helpottavia lääkehoitoja, mutta etenevään ms-tautiin ei tunneta hidastavaa tai parantavaa hoitoa. Molemmissa tautimuodoissa elimistön oma immuunijärjestelmä kohdistaa immuunivasteen keskushermostossa sijaitsevia kudoksia vastaan, minkä seurauksena hermoratoja suojaava myeliini vahingoittuu aiheuttaen ms-taudille tyypillisiä oireita.

Koska sekä B- että T-solujen antigeenireseptorien spesifisyys määräytyy DNA:n uudelleenjärjestäytymisen seurauksena, voivat joidenkin solupopulaatioiden antigeenireseptorit kohdistua elimistön omia proteiineja vastaan. Ms-tauti on keskushermoston tulehduksellinen autoimmuunitauti, jossa elimistön autoimmuunivaste kohdistuu aksoneihin ja hermoratoja suojaaviin myeliinitulppiin.

> ***Antigeenit***
>
> *Antigeenit ovat molekyylejä, jotka aiheuttavat elimistössä immuunivasteen ja mm. tunnistavat sen, onko solu oma vai elimistölle vieras. Vasta-aineet tarttuvat antigeeniin, jolloin se aiheuttaa elimistössä vasta-ainevälitteisen tai soluvälitteisen immuunireaktion.*
>
> *Elimistön omia antigeenejä sitovat lymfosyytit poistuvat yleensä lymfosyyttipopulaatiosta negatiivisen valinnan kautta, mutta osa soluista voi välttää valintaprosessin,*

jolloin niiden tuhoava toiminta saattaa kohdentua elimistön omia kudoksia vastaan. Virheellisen toiminnan vaimentamiseen on monia mekanismeja, mutta häiriöt vaimennusmekanismeissa voivat johtaa autoimmuunisairauden kehittymiseen.

Sairauden puhkeamiseen vaikuttaa useita geenejä, ja erityisesti luokan II MHC-proteiineja koodaavien geenien osuus autoimmuunitautien patogeneesissä on tärkeä.

Soluvälitteinen autoimmuunitauti

Tutkimuksissa on saatu vakuuttavaa näyttöä siitä, että omille antigeeneille spesifit T-solut välittävät tautiin liittyvää tulehdusreaktiota elimistössä. Viime aikoihin asti tyypin 1 T-auttajasolujen (Th1) arveltiin olevan keskeinen tekijä ms-tautiin liittyvän tulehdusreaktion välittämisessä, mutta viimeisimmissä tutkimuksissa on korostunut interleukiinia (IL-17) erittävien CD4+T-solujen merkitys taudin patogeneesissä. Tämän seurauksena T-solujen tutkimuksen painopiste ms-taudin yhteydessä on kallistumassa IL-17-interleukiinia tuottavien T-solujen toiminnan, merkityksen ja säätelyn tutkintaan.

”Until recently, T helper type 1 (Th1) cells were thought to be the main effector T cells responsible for the autoimmune inflammation. However more recent studies have highlighted an important pathogenic role for $CD4^+$ T cells that secrete interleukin (IL)-17, termed Th17, but also IL-17-secreting γδ T cells in EAE as well as other autoimmune and chronic inflammatory conditions. This has prompted intensive study of the induction, function and regulation of IL-17-producing T cells in MS and EAE. In this paper, we review the contribution of Th1, Th17, γδ, $CD8^+$ and regulatory T cells as well as the possible development of new therapeutic approaches for MS based on manipulating these T cell subtypes.” Lue lisää >>

T-auttajasolujen lisäksi myös B-solut näyttelevät merkittävää

roolia ms-taudin patogeneesissä.

”B-cell activation in the form of oligoclonal bands (OCB) production is the most consistent immunologic finding in patients with MS. Notably, markers of B-cell activation within the CSF of patients with MS predict conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite MS and correlate with MRI activity, onset of relapses, and disability progression.

In addition, the main genetic risk factor in MS is associated with OCB production, and environmental agents associated with MS susceptibility (vitamin D and the Epstein-Barr virus) influence B-cell proliferation and function.

Finally, the only cell-specific treatments that are effective in patients with MS are monoclonal antibodies targeting the B-cell antigen CD20, suggesting a potentially causative role for B cells.” Lue lisää >>

Tausta: EBV ja ms-tauti

Epstein-Barr-virus voi tunnetun hypoteesin mukaan laukaista ms-taudin. Ms-tauti on soluvälitteinen autoimmuunitauti, jossa sekä immuunijärjestelmän T- että B-solujen poikkeava toiminta voivat selittää taudin kehittymistä. EB-infektoituneet B-solut ja heikentyneet B-solujen toiminta kontrolloivat T-solut osallistuvat ms-taudin fysiologisiin tapahtumiin.

***Mononukleoosi** eli ”pusutauti” on Epstein-Barrin viruksen aiheuttama etenkin nuorilla yleinen kovaa kurkkukipua aiheuttava tartuntatauti. Lähes kaikki sairastavat Epstein-Barr-infektion ennen aikuisuutta.*

Lapsilla EBV-infektio voi mennä ohi huomaamatta tai aiheuttaa vain lievän kuumetaudin. Vanhemmilla potilailla oireet ovat voivat olla vakavampia: korkeaa kuumetta, nielutulehduksia, lihaskipuja, imusolmukkeiden ja pernan suurenemista ja

joissain tapauksissa virus voi aiheuttaa jopa maksatulehduksen. Yleensä tauti paranee itsestään muutaman viikon kuluessa.

Arvioiden mukaan 90-95 % maailman ihmisistä on veressään EBV-vasta-aineita, jotka ovat syntyneet aikaisemmasta altistumisesta virukselle.

EBV ja ms-taudin kehittyminen

Ms-taudin patogeneesi on yhä mysteeri, mutta tutkimuksissa on havaittu, että Epstein-Barr-infektio kasvattaa merkittävästi ms-taudin riskiä. EBV voi laukaista ms-taudin, sanoo Lily Jung, MD, (*medical director of the neurology clinic at the Swedish Neurology Insitute in Seattle*).

Tutkijat ovat etsineet ms-taudin laukaisevaa/aiheuttavaa virusta tai bakteeria vuosikymmeniä. Epidemologian professori Alberto Ascherio, MD, DrPH, ja hänen ryhmänsä (*Harvard School of Public Health in Boston*) ovat julkaisseet useita tutkimuksia, joiden mukaan EBV saattaa olla pitkään etsitty ms-taudin laukaiseva tekijä.

Alberto Ascherion tutkimus

Ascherion ryhmän tutkimus osoitti, että ihmiset, jotka eivät ole sairastaneet EBV-infektiota, eivät myöskään sairastu ms-tautiin. 100 % ms-tautia sairastavista potilaista on altistunut Epstein-Barr-infektiolle, Ascherio kertoo. Ascherion tutkimusryhmän havainnoista raportoi *American Academy of Neurology*.

Ascherion ryhmä käytti tutkimusaineistona Yhdysvaltain armeijan henkilökunnan yli 7 miljoonan verinäytteen tietokantaa, jota säilytetään *Department of Defense Serum Repositoryssa*. Verinäytteitä antaneista 305 oli sairastunut myöhemmin ms-tautiin. Lisäksi kaikilta sairastuneilta oli

otettu yhdestä kolmeen verinäytettä ennen ms-diagnoosia. Näitä verinäytteitä verrattiin 610 iältään, sukupuoleltaan, etniseltä taustaltaan ja elämäntavoiltaan vastaavaan ms-tautia sairastamattomaan terveeseen verrokkiin.

Ensimmäinen verinäyte ei sisältänyt EBV-vasta-aineita kymmenellä (3,2%)ms-tautiin myöhemmin sairastuneella ja 32 (5,3 %) verrokilla, jotka eivät sairastuneet ms-tautiin. Merkittävää oli, että ms-tautiin myöhemmin sairastuneiden kymmenen henkilön verinäytteistä löytyi EBV-vasta-aineita keskimäärin neljä vuotta ennen ms-tautiin liittyvien neurologisten oireiden ilmaantumista. Vastaavasti vain 30 %:lla ms-tautiin sairastumattomista löydettiin myöhemmistä verinäytteistä EBV-vasta-aineita.

Tarkempi analyysi osoitti, että niillä, joiden verinäytteiden EBV-vasta-ainepitoisuudet olivat korkeimmat, oli 50-kertainen riski sairastua ms-tautiin verrattuna, niihin, joiden verinäytteissä EBV-vasta-aineita oli vähiten.

Ascherion mukaan Epstein-Barr-virus yhdessä jonkin muun ympäristötekijän kanssa voi laukaista ms-taudin henkilöillä, joilla on tautiin sairastumiselle geneettinen alttius. Ascherio lisää, että Epstein-Barr viruksen ohella on todennäköistä, että D-vitamiinin puutos vaikuttaa ms-taudin kehittymiseen.

D-hypoteesi

D-vitamiinin bioaktiivinen metaboliitti – kalsitrioli (1,25 dihydroksikolekalsiferoli eli 1,25-$(OH)_2D$) – toimii immuunijärjestelmää säätelevänä, eli immunomodulatorisena sekosteroidina.

Lyhyesti D-vitamiinin aineenvaihdunta menee siten, että auringosta, ravinnosta tai lisäravinteena saatu D_3-vitamiini hydroksyloidaan maksassa ensin kalsidioliksi (25-hydroksikolekalsiferoli eli 25(OH)D), joka on D-vitamiinin

verestä mitattava aineenvaihduntatuote.

Kalsidiolin puoliintumisaika on noin kaksi viikkoa ja se vaikuttaa mm. K-vitamiinin kanssa kalsiumin homeostaasiin, kuljettaen kalsiumia verestä luustoon ja puhdistaen verisuonia kuolleista soluista. D-vitamiinin merkittävämpi aineenvaihduntatuote on hormonin tavoin vaikuttava kalsitrioli, joka osallistuu immuunijärjestelmän ja noin 2000 geenin säätelyyn.

Kalsidioli hydroksyloidaan munuaisissa edelleen kalsitrioliksi 1-alfa-hydroksylaasi entsyymin avulla. Tämän entsyymin ”koodaamista” ohjaa CYP27B1-geeni. Mielenkiintoiseksi tämän geenin tekee se, että ainakin tyypin 1 diabeteksessa ja ms-taudissa (sekä oletettavasti myös muissa autoimmuunitaudeissa) kyseisessä geenissä esiintyy yhden nukleotidin polymorfismeja (SNP) – eli eräänlaisia geenin yhteen tai useampaan emäkseen kiinnittyneitä merkkejä, jotka vaimentavat geenin toiminnan.

On mahdollista – ja tätä aihetta tutkitaan paljon – että autoimmuunitaudeissa munuaisissa tapahtuvan hydroksylaation edellyttämän 1-alfa-hydroksylaasi-entsyymin tuotanto on häiriintynyt CYP27B1-geenin poikkeamien vuoksi ja siksi tärkeää immuunijärjestelmän toimintaa säätelevää kalsitriolia ei synny, mikä – hypoteesin mukaan – voi altistaa immuunijärjestelmän villiintymiselle.

Alberto Ascherio on tutkimuksissaan osoittanut, että odottavien äitien matalat D-vitamiinitasot lisäävät syntyvän lapsen riskiä sairastua myöhemmin elämässään ms-tautiin. Tällöin sikiövaiheessa tapahtuva sikiön matalista D-vitamiinitasoista johtuva epigeneettinen muutos voisi selittää autoimmuunitaudille altistumisen myöhemmin elämässä esimerkiksi juuri EB-viruksen laukaisemana.

Epstein-Barr-virukselle herkistetyt autologiset T-solut ja MS-taudin hoito

Tutkijat uskovat, että EBV on keskeisessä roolissa ms-taudin kehittymisessä; EB-virus infektoi immuunijärjestelmän B-solut saaden nämä hyökkäämään keskushermoston kudoksia vastaan.

Tutkijat arvelivat, että potilaan T-solujen herkistäminen EB-virukselle (adaptiivinen immuuniterapia) auttaisi T-soluja hillitsemään ms-taudin oireita pahentavia B-soluja.

Tässä alustavassa kliinisessä kokeessa kuutta etenevää ms-tautia sairastavaa hoidettiin autologisilla (potilaan oman immuunijärjestelmän) EB-spesifeillä T-solu-siirteillä. Puolet kokeeseen osallistuneista potilaista osoitti kokeen jälkeen ms-taudin oireiden huomattavaa paranemista: väsymysoireet, näkökyvyn oireet, koordinaatio-ongelmat, alaraajojen heikkous sekä krampit helpottivat adaptiivisella immuuniterapialla.

Tri Michael Pender, MD (University of Queensland, Brisbane, Australia) selvensi, että jos kliinisen tutkimuksen tulokset vahvistuvat uusien kliinisten kokeiden myötä, tutkimus osoittaa syy-yhteyden Epstein-Barr-viruksen ja ms-taudin väliltä.

”…this would confirm the hypothesis that Epstein-Barr virus and impaired T-cell control of Epstein-Barr infected B-cells have a causative role in MS. And it points towards a therapy which would address for the first time the cause of the condition.”

Metodi

Tutkijoiden menetelmänä oli eristää ms-tautia sairastavilta T-soluja, ja edelleen kasvattaa niitä laboratoriossa EB-viruksen fragmenttien kanssa. Tämän uskottiin lisäävän sellaisten T-

solujen määrää, jotka voisivat hyökätä EB-infektoituneita B-soluja vastaan. Laboratoriossa EB-virukselle herkistetyt T-solut palautettiin sen jälkeen potilaan verenkiertoon injektiolla kuuden viikon aikana.

Tri Pender huomautti, että potilaiden T-solut reagoivat hyvin heikosti EB-viruksen infektoimiin B-soluihin ennen koetta (0,1%), mutta kokeen jälkeen EB-herkistettyjen T-solujen reaktiivisuus lisääntyi 48 %. Olennaista kokeessa oli, että potilaat, joiden oireet helpottivat tällä adaptiivisella immunoterapialla, olivat niitä, joiden T-solut EBV-herkistyksen jälkeen reagoivat tehokkaimmin EB-virukseen.

”Dr Pender noted that all patients had a very low T-cell reactivity to Epstein-Barr (0.1%), but after the T-cells had been manipulated and re-administered their reaction increased by 48 per cent. “Importantly, the patients who have shown the most clinical improvement were the ones whose T-cells showed the highest reactivity to Epstein-Barr virus after their incubation,” he told Medscape Medical News.”

Uutisen lähde: MS-UK