

ZARAŃSKA, Julia, AAB, Arkadiusz, MIEJSKA-KAMIŃSKA, Marta, KAMIŃSKI, Filip & LISZKA, Adriana. The role of B lymphocytes in selected rheumatological and neurological diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;38(1):33-49. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.38.01.003>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43832>  
<https://zenodo.org/record/8011436>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 04.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 05.06.2023. Published: 06.06.2023.

## **Rola limfocytów B w wybranych chorobach reumatologicznych i neurologicznych**

### **The role of B lymphocytes in selected rheumatological and neurological diseases**

#### **Julia Zarańska**

City Hospital of John Paul II in Rzeszów, ul. Rycerska 4, 35-241–Rzeszów

ORCID 0009-0004-4080-0472

<https://orcid.org/0009-0004-4080-0472>

[zaranskaj@gmail.com](mailto:zaranskaj@gmail.com)

#### **Arkadiusz Aab**

Clinical Regional Hospital No. 2 of St. Jadwiga The Queen in Rzeszów, ul. Lwowska 60, 35-301–Rzeszów

ORCID 0009-0002-3329-2620

<https://orcid.org/0009-0002-3329-2620>

[arcziaab@gmail.com](mailto:arcziaab@gmail.com)

#### **Marta Miejska-Kamińska**

Brothers Hospitallers of Saint John of God Hospital in Krakow, ul. Trynitarska 11, 31-061 Kraków

ORCID 0009-0008-5592-1778

<https://orcid.org/0009-0008-5592-1778>

[miejskamarta@gmail.com](mailto:miejskamarta@gmail.com)

#### **Filip Kamiński**

Brothers Hospitallers of Saint John of God Hospital in Krakow, ul. Trynitarska 11, 31-061 Kraków

ORCID 0009-0009-9193-9075

<https://orcid.org/0009-0009-9193-9075>

[f3kaminski@gmail.com](mailto:f3kaminski@gmail.com)

#### **Adriana Liszka**

University Clinical Hospital of Fryderyk Chopin in Rzeszów ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

ORCID 0009-0007-0019-2048

<https://orcid.org/0009-0007-0019-2048>

[liszka.aal@gmail.com](mailto:liszka.aal@gmail.com)

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** B lymphocytes are responsible for humoral immune response. They play a crucial role in the development of the immune response and are essential in preventing infections as well as autoimmune and neoplastic diseases. They also constitute an important therapeutic target and are used in genetic and immunological therapies. In some cases, B cells can contribute to the pathogenesis of various diseases.

**Aim of study:** The aim of this study is to summarize the current knowledge on the diverse role of B lymphocytes in selected rheumatic and neurological diseases using available scientific literature.

**Materials and Methods:** This review was conducted using Pubmed and Google Scholar databases from 2009-2023. The research strategy was based on the following terms: B lymphocytes, monoclonal antibodies, myasthenia gravis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, central nervous system damage, optic neuritis, Devic's syndrome.

**Conclusion:** B lymphocytes play a significant role in the pathogenesis of many rheumatic and neurological diseases, therefore they represent a target for modern therapies. Their role and potential use are complex and differ depending on the specific disease entity. Further research will allow for the development of new targeted therapies, giving hope for improving the effectiveness of patient treatment.

**Keywords:** B lymphocytes, rheumatic diseases, neurological diseases, monoclonal antibodies.

## **ABSTRAKT:**

**Wstęp:** Limfocyty B są odpowiedzialne za humoralną odpowiedź odpornościową. Pełnią kluczową funkcję w rozwoju odpowiedzi immunologicznej i są istotne w zapobieganiu infekcjom oraz chorobom autoimmunologicznym i nowotworowym. Stanowią również ważny cel terapeutyczny i są wykorzystywane w terapiach genetycznych oraz immunologicznych. W niektórych przypadkach, komórki B mogą przyczyniać się do patogenezы różnych chorób.

**Cel pracy:** Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat zróżnicowanej roli limfocytów B w wybranych chorobach reumatycznych i neurologicznych, korzystając z dostępnego piśmiennictwa naukowego.

**Materiały i metody:** Niniejsza praca przeglądowa została przygotowana na podstawie przeglądu piśmiennictwa bazy Pubmed oraz Google Scholar z lat 2009-2023 z wykorzystaniem fraz: limfocyty B, przeciwciała monoklonalne, miastenia gravis, stwardnienie rozsiane, toczeń układowy, twardzina układowa, uszkodzenie OUN, zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Devica.

**Konkluzja:** Limfocyty B odgrywają znaczną rolę w patogenezы wielu chorób reumatologicznych i neurologicznych, w związku z tym stanowią cel nowoczesnych terapii. Ich rola i możliwe

wykorzystanie są złożone i różnią się w zależności od konkretnej jednostki chorobowej. Dalsze badania pozwolą na opracowanie nowych ukierunkowanych terapii, dając nadzieję na poprawę efektywności leczenia pacjentów.

**Słowa kluczowe:** limfocyty B, choroby reumatologiczne, choroby neurologiczne, przeciwciała monoklonalne

## Wstęp

Limfocyty B to komórki należące do leukocytów, odpowiedzialne za humoralną odpowiedź odpornościową. Powstają w szpiku kostnym, a ich różnicowanie w komórki plazmatyczne i komórki pamięci odbywa się w obwodowych narządach limfatycznych. Charakterystycznym antygenem limfocytu B jest cząsteczka CD19, obecna na wczesnych komórkach progenitorowych, która pozostaje na ich powierzchni podczas wszystkich stadiów dojrzewania [1]. Populacja limfocytów B dzieli się na funkcjonalne i fenotypowe podgrupy. Główna klasyfikacja obejmuje podział na limfocyty B1 i B2 (dominująca grupa). Podstawowe funkcje tych komórek to między innymi: regulacja aktywacji, różnicowania i funkcji komórek dendrytycznych i limfocytów T, prezentacja antygenów, swoiste rozpoznawanie antygeny bez udziału głównego kompleksu zgodności tkankowej oraz produkcja przeciwciał i cytokin [2]. Limfocyty B są więc kluczowe w rozwoju odpowiedzi immunologicznej i istotne w zapobieganiu infekcjom oraz chorobom autoimmunologicznym i nowotworowym. Komórki B stanowią ważny cel terapeutyczny i są wykorzystywane w terapiach genetycznych oraz immunologicznych. W rezultacie zainteresowanie terapiami ukierunkowanymi na komórki B w ostatnich latach znacznie wzrosło, a wiele nowych leków biologicznych wykorzystujących różne mechanizmy jest obecnie w fazie badań klinicznych [3]. Jednak w niektórych przypadkach, komórki B mogą pełnić negatywną funkcję, przyczyniając się do rozwoju rozmaitych patologii. Przykład stanowią choroby autoimmunologiczne, w których limfocyty B produkują autoprzeciwciała, atakujące własne, prawidłowe komórki organizmu, prowadząc w efekcie do zaburzeń funkcji i uszkodzeń tkanek. Nieprawidłowości w limfocytach B mogą przyczynić się również do niekontrolowanego wzrostu komórek i powstawania nowotworów [1][4].7

Celem tej pracy przeglądowej jest przedstawienie zróżnicowanej roli limfocytów B, w wybranych chorobach neurologicznych i reumatologicznych.

## **Limfocyty B w toczniu rumieniowatym układowym**

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba o podłożu autoimmunologicznym, której patogenezę opiera się na wrodzonych i nabytych mechanizmach odporności. Do jej rozwoju dochodzi między innymi na skutek aktywacji licznych cytokin i produkcji autoprzeciwciał (głównie przeciwciał antyjądrowych-ANA) [5]. Dokładna patogenezę tocznia nie jest znana, jednak badania mówią o powiązaniu czynników środowiskowych i genetycznych. W chorobie tej zaburzony jest przede wszystkim proces apoptozy i klirensu apoptotycznego materiału. Dochodzi do stymulacji produkcji prozapalnych komórek Th17. W wielu pracach badawczych opisuje się również wpływ limfocytów B na rozwój SLE. W patogenezie choroby zaburzona jest funkcja limfocytów B regulatorowych (Breg) oraz limfocytów T regulatorowych (Treg) [6]. SLE prowadzi do niewydolności wielu narządów i tkanek, wskutek ich uszkodzenia poprzez odkładające się kompleksy immunologiczne. Choroba jest przewlekła, a w jej przebiegu przeplatają się okresy zaostrzeń i remisji.

W prawidłowych warunkach istnieją mechanizmy kontroli, które uniemożliwiają przeżycie limfocytów B reagujących na własne antygeny. Gdy jednak dochodzi do ich zaburzenia to możliwe staje się wytwarzanie autoreaktywnych limfocytów B. Jako główną przyczynę złamania mechanizmu kontroli wskazuje się na nieprawidłowości w sygnalizacji receptorów limfocytów B (BCR), co skutkuje brakiem wywołania apoptozy autoreaktywnych limfocytów B. Do zaburzenia BCR może dochodzić wskutek ich mutacji lub nieprawidłowej interakcji limfocytów B z limfocytami T. W licznych badaniach podkreśla się zwiększoną ekspresję kluczowych cytokin limfocytów B takich jak BAFF, IL-6 i IL-21 oraz zwiększoną sygnalizację receptora toll-like [7][8][9]. Coraz więcej dowodów wskazuje również na zaburzoną funkcję limfocytów B regulatorowych, wytwarzających cytokiny o działaniu hamującym, takie jak IL-10 i IL-35. W wyniku ich działania dochodzi do zahamowania innych komórek odpornościowych i aktywacji różnicowania regulatorowych limfocytów T. Odsetek CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> Breg oraz ilość IL-10 są znacząco podwyższone u pacjentów z SLE, natomiast ekspresja IL-10R jest obniżona. Obecnie badania wskazują, że zarówno nieprawidłowo działające limfocyty B regulatorowe, jak i ekspansja autoreaktywnych limfocytów B prowadzą do zaburzenia tolerancji immunologicznej [5].

Coraz lepiej poznany wpływ limfocytów B na rozwój tocznia rumieniowatego układowego poszerza możliwości terapeutyczne. Jednym z leków skutecznych w leczeniu SLE jest antagonistą IL-10 [5]. Inną terapią, która jest w fazie badań jest terapia oparta o komórki Breg. Limfocyty B regulatorowe podawane do organizmu mogą ulegać stymulacji środowiskowej i różnicować się do komórek B efektorowych, co może skutkować wystąpieniem działań niepożądanych. Dlatego liczba

Brege stosowanych w immunoterapii oraz sposób ich podania są istotne i muszą być zgodne z określonymi standardami klinicznymi [10].

### **Limfocyty B w twardzinie układowej**

Twardzina układowa (SSc) należy do rzadkich, nieuleczalnych chorób ogólnoustrojowych i rozwija się na podłożu zaburzeń autoimmunologicznych. Charakteryzuje się triadą cech: dysfunkcją immunologiczną, zwłóknieniem i waskulopatią. Stopień ciężkości i rokowanie są związane z rodzajem autoprzeciwciał wytwarzanych przez organizm. Określają one podtyp choroby, co jest później wykorzystywane w praktyce klinicznej. Wiele badań udowodniło, że różne nieprawidłowości immunologiczne, głównie obejmujące grupę limfocytów B odgrywają znaczącą rolę w rozwoju SSc [11].

Kluczową dla rozwoju choroby cechą limfocytów B, z wyjątkiem produkcji przeciwciał, jest obecność cząsteczki CD-19, która obniża próg pobudliwości limfocytów B. W przypadku chorych na SSc ekspresja tych cząsteczek jest zwiększona, co może tłumaczyć występowanie hipergammaglobulinemii. Ekspresja CD20 pozostaje jednak prawidłowa [11][12][13]. U chorych na twardzinę układową podwyższone są wartości BAFF (czynnik aktywujący limfocyty B), którego ilość koreluje z ciężkością choroby, a pod jego wpływem zwiększa się wydzielanie IL-6 przez limfocyty B. Limfocyty B odgrywają również istotną rolę w procesie włóknienia. Wraz z fibroblastami pobudzają wydzielanie kolagenu, TGF- $\beta$ 1 i wspomnianej IL-6. Dodatkowo ekspozycja na BAFF pobudza wydzielanie związków profibrotycznych. W SSc zmniejszona jest liczba limfocytów B regulatorowych, produkujących IL-10, zdolnych do hamowania stanu zapalnego i autoimmunizacji. Prawdopodobnie przyczynia się to do zaostrzenia procesu włóknienia [14]. Nacieki limfocytów B obecne są w różnych narządach dotkniętych chorobą, oddziałują one z komórkami odpornościowymi, fibroblastami i komórkami śródbłonna przez kontakt bezpośredni oraz pośrednio poprzez cytokiny i przeciwciała [13]. W badaniach wykazano korelację między poziomami IL-6 i IL-10 w surowicy, a zwłóknieniem skóry i płuc.

Obecnie w terapii SSc wykorzystuje się leczenie z użyciem przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab), które zmniejsza zwłóknienie skóry i poprawia funkcję płuc [15].

### **Limfocyty B w myasthenia gravis**

Myasthenia gravis (MG) jest chorobą przewlekłą o podłożu immunologicznym i charakteryzuje się zaburzeniami przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego. Klinicznie miastenia objawia się zmęczeniem i osłabieniem mięśni szkieletowych [16]. Do typowych objawów choroby należy nadmierna męczliwość (nużliwość) mięśni: kończyn, zewnętrznych gałek ocznych, ustno-gardłowych i/lub oddechowych [17]. Dolegliwości te ustępują zwykle po odpoczynku, co określane

jest jako apokamnoza. MG może przyjąć również postać bezpośrednio zagrażającą życiu, jest to tzw. przełom miasteniczny, doprowadzając do niewydolności oddechowej z powodu osłabienia efektywności mięśni oddechowych [18].

Patogeneza miastenii oparta jest na humoralnej odpowiedzi immunologicznej, która skierowana jest przeciwko postsynaptycznej części złącza nerwowo-mięśniowego. Brak tolerancji własnych antygenów płytki nerwowo-mięśniowej przez układ immunologiczny pacjentów z miastenią jest stymulowany przez ich nieprawidłową prezentację dojrzewającym limfocytom T, które po opuszczeniu grasicy i przemieszczeniu się do obwodowych tkanek limfatycznych aktywują limfocyty B do wytwarzania autoagresywnych przeciwciał. Przeciwciała te mogą być skierowane przeciwko: receptorowi acetylocholino (najczęstsza postać - 75-80%), kinazie swoistej dla mięśni (MUSK), białku związanemu z lipoproteinami 4 (LRP4) lub agrynie w błonie postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego [19].

Wytwarzanie autoprzeciwciał przez limfocyty B wyraźnie wskazuje na główną rolę tych komórek w patogenezie MG. Nie jest to jednak ich jedyna funkcja w tej chorobie.

Podtyp komórek B - limfocyty B regulatorowe cechują się dużym wpływem na promowanie tolerancji immunologicznej. Działając na IL-10, TGF- $\beta$  i IL-35 hamują ekspansję limfocytów T oraz wspierają ich różnicowanie w limfocyty T regulatorowe. Jednym z lepiej opisanych podzbiorów Breg są komórki B10, które produkują IL-10 (należąca do cytokin immunosupresyjnych). W populacji ludzkiej komórki B10 stanowią zaledwie 0,3–0,8% wszystkich komórek B [16]. Przeprowadzone w 2014 r. badanie MG, badające komórki B10 ujawniło spadek częstości występowania komórek B10 i podzbioru komórek B CD24+CD38+ w postaci miastenii AChR+ i MuSK+ w porównaniu z próbami kontrolnymi. Zmniejszenie częstości występowania komórek B10 wiązało się z ciężkością choroby. Stopień zaawansowania miastenii korelował również ze zdolnością komórek B10 do hamowania proliferacji limfocytów T CD4 [20]. Przeprowadzono również badanie na pacjentach leczonych rytuksymabem (lek stosowany w terapii biologicznej MG). Ujawniło ono, że pozytywny efekt leczniczy rytuksymabu prowadził do ponownego zwiększenia liczby komórek B10 [21]. Spostrzeżenia te mogą wskazywać na możliwość wykorzystania limfocytów B10 jako biomarkerów zaawansowania MG, a metody prowadzące do zwiększania liczby tych komórek mogą być obiecujące w leczeniu tej choroby. Potrzebne są jednak dalsze badania w tym kierunku [19][21]. Aktualnie punktem uchwytu w leczeniu miastenii gravis pozostają limfocyty B. Rytuksymab jest zatwierdzonym klinicznie lekiem biologicznym, będącym chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się w podgrupach linii komórek B [22].

## **Limfocyty B w stwardnieniu rozsianym**

Stwardnienie rozsiane (SM) to przewlekła choroba zapalna ośrodkowego układu nerwowego, w której dochodzi do uszkodzenia tkanki nerwowej. Według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego dotyka ona około 2,8 miliona osób na świecie i około 50 tysięcy w Polsce. SM jest rozpoznawane głównie u osób pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn [23]. Do typowych objawów należą: zaburzenia widzenia, funkcji pęcherza moczowego oraz jelit, a także osłabienie kończyn [24]. Przebiega pod różnymi postaciami - postać rzutowo-remisyjna (najczęściej), wtórnie postępująca, pierwotnie postępująca oraz postać agresywna [25]. Patogeneza SM jest złożona i wieloczynnikowa. Składają się na nią uszkodzenie bariery krew-mózg, wieloogniskowy proces zapalny OUN, wtórny przerost astrogleju oraz uszkodzenie aksonów. W miarę rozwoju choroby dochodzi do progresji zmian, zaniku OUN, a w konsekwencji do nieodwracalnego deficytu neurologicznego [26].

Dostępne są badania, które sugerują wpływ czynników infekcyjnych, bakterii, jak i wirusów, na patogenezę SM. Wyróżnia się m.in. Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, wirusy EBV i VZV [27]. Innym opisywanym czynnikiem jest niski poziom witaminy D, niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Ma tutaj znaczenie zarówno położenie geograficzne (mniejsza ekspozycja na promieniowanie UV), jak i niski poziom metabolitów witaminy D u pacjentów otyłych [28].

Główną przyjętą teorią patogenezы SM jest zaburzona praca układu immunologicznego u pacjentów z predyspozycjami genetycznymi. Kluczową rolę odgrywają limfocyty T, szczególnie limfocyty T CD4 (Th17), które wydzielają prozapalną interleukinę 17. Jej stężenie zwiększa się znacznie w okresie rzutów SM. Ponadto limfocyty Th17 łatwiej przenikają przez barierę krew-mózg, uszkadzając ją, jak i zwiększają napływ makrofagów, neutrofilów czy innych cytokin do OUN (m.in. IL-21 i IL-22, które bezpośrednio uszkadzają neurony). Badania wykazują również rolę limfocytów B w patogenezie choroby. Bezpośrednio uszkadzają one oligodendrocyty wydzielając znacznie zwiększone ilości prozapalnego TNF- $\alpha$ , przy zmniejszonej ilości przeciwzapalnej IL-10. Ponadto, komórki B biorą udział w demielinizacji poprzez wydzielanie przeciwciał przeciwko białkom budującym oligodendrocyty i osłonki mielinowe (anty-MOG, anty-MBP, anty-PLP). Aktywują również składowe dopełniacza oraz przyciągają limfocyty T do miejsc demielinizacji [29].

W leczeniu SM coraz większą rolę przypisuje się lekom wpływającym na limfocyty B. Jednym z nich jest okrelizumab - przeciwciało monoklonalne anty CD-20. Lek ten łączy się z komórkami B, redukując ich ilość, hamuje zniszczenie mieliny, a w związku z tym zmniejsza stan zapalny i aktywność choroby. W badaniach porównujących skuteczność okrelizumabu i interferonu beta-1a (jeden z pierwszych leków stosowanych w SM) po 12 tygodniach terapii, odnotowano

lepsze wyniki u pacjentów leczonych okrelizumabem: zmniejszenie nawrotów o 46%, jak i zmniejszenie aktywności choroby w badaniu MRI o 90%. Ponadto okrelizumab, jak pierwszy został zarejestrowany do leczenia zarówno postaci rzutowo-remisyjnej, jak i pierwotnie postępującej [30][31].

Pomimo iż, kluczową rolę w patogenezie SM przepisuje się limfocytom T, limfocyty B są niemniej istotne w procesach zachodzących w chorobie. Jest to widoczne szczególnie w leczeniu, gdzie znaczną poprawę stanu klinicznego obserwuje się w przypadku włączenia leków modulujących działanie limfocytów B w organizmie.

### **Limfocyty B w zapaleniu rdzenia i nerwów wzrokowych (Zespół Devica)**

Zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych, znane również jako zespół Devica, to rzadkie zaburzenie ośrodkowego układu nerwowego, które charakteryzuje się występowaniem nawracających zapaleń nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. Zapalenie prowadzi do demielinizacji nerwów, a to objawia się osłabieniem mięśni, porażeniami kończyn górnych i dolnych, zaburzeniem widzenia, a w gorszych przypadkach całkowitą ślepotą [32]. Badania wskazują na znaczącą rolę limfocytów B w patogenezie choroby. Produkowane przez limfocyty B autoprzeciwciała przeciwko akwaporynie 4 - kanałowi transportującemu wodę w błonach astrocytów, tworzących barierę krew-mózg - są odpowiedzialne za rozwój choroby w 80% przypadków [33]. Najczęściej są to przeciwciała klasy IgG. Wskutek blokady akwaporyny 4 dochodzi do zaburzenia regulacji objętości przestrzeni pozakomórkowej, krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, migracji komórek oraz zapalenia nerwów [34].

Dobrze znane funkcje limfocytów B, takie jak prezentacja antygeny, wytwarzanie cytokin pro- i przeciwzapalnych oraz wytwarzanie przeciwciał mogą być zaburzone u cierpiących na zespół Devica. Badania wskazują przede wszystkim na prozapalną rolę limfocytów B w tym schorzeniu. Wynika to zapewne ze zmienionej liczby lub nieprawidłowego działania limfocytów Breg. W mechanizmie rozwoju choroby podkreśla się ekspansję klonalną plazmoblastów specyficznych dla akwaporyny 4, brak zahamowania rozwoju autoreaktywnych komórek B wskutek nieprawidłowej tolerancji na poziomie centralnym w szpiku lub zaburzonej tolerancji obwodowej w tkance limfatycznej oraz zbyt małą liczbę limfocytów Breg [35]. Wytworzone przeciwciała klasy IgG związane z akwaporyną 4, przypuszczalnie zapoczątkowują uszkodzenie OUN po wnikięciu do niego przez barierę krew-mózg. Podczas występowania objawów chorobowych w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów stwierdza się podwyższony poziom plazmoblastów [36].

Populacja komórek B, która jest szczególnie zwiększona w surowicy pacjentów z zespołem Devica, to CD19<sup>int</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD180<sup>-</sup> [37]. W badaniach wykazano, że komórki te mają cechy fenotypowe plazmoblastów, a w warunkach *in vitro* wytwarzają zwiększoną ilość



przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Prawdopodobnie komórki te są odpowiedzialne za dostarczanie przeciwciał do ośrodkowego układu nerwowego. Co więcej, badania sugerują, iż limfocyty B są zdolne do migracji między płynem mózgowo-rdzeniowym a surowicą. Za przeżycie tych komórek odpowiada podwyższony poziom IL-6, BAFF (czynnik aktywujący limfocyty B), APRIL (ligand indukujący proliferację) oraz IL-5 w płynie mózgowo-rdzeniowym. Z kolei źródłem APRIL i IL-6 są eozynofile, które mogą ułatwiać przeżycie komórek plazmatycznych. Modułacja liczby i lokalizacji eozynofili może mieć zatem wpływ na wytwarzanie przeciwciał odpowiedzialnych za rozwój zespołu Devica [38]. Coraz lepsze zrozumienie roli limfocytów B w patogenezie zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego daje pole do dalszego rozwoju ukierunkowanych terapii.

### **Limfocyty B w udarze mózgu**

Zgodnie z definicją WHO udarem mózgu nazywamy nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, utrzymujące się ponad 24 godziny, spowodowane przyczynami naczyniowymi, wymagające bezwzględnej hospitalizacji. Dwa główne typy udaru mózgu to udar niedokrwienny i udar krwotoczny. Udar niedokrwienny jest częstszy, obejmuje około 85% przypadków. Jego istotą jest przerwanie dopływu krwi do części mózgu wskutek zwężenia lub zamknięcia tętnic domózgowych albo tętnic wewnątrzmożgowych. W udarze krwotocznym dochodzi natomiast do wynaczynienia krwi w obrębie mózgowia, z powodu rozerwania ściany naczynia.

Naciek limfocytów B do mózgu, jaki następuje po udarze, spełnia dwojakie funkcje. Badania wykazały zarówno ochronny wpływ limfocytów B na układ nerwowy, który prowadzi do zmniejszenia rozległości udaru, jak również negatywne skutki wiążące się z upośledzeniem funkcji poznawczych [39].

Eksperymentalne badania wykazały, że limfocyty B są rozmieszczone w ognisku udarowym raczej w sposób zorganizowany, niż losowy, i tworzą wówczas ektopowe struktury limfatyczne [40]. Po udarze wytwarzają one specyficzne dla OUN autoreaktywne przeciwciała. Istnieją dowody, że mogą one prowadzić do dysfunkcji, a nawet uszkodzenia OUN, poprzez wiązanie się z receptorami, jak również poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał czy bezpośrednią indukcję apoptozy [41]. Powstające złoża IgG mogą nasilać stan zapalny, zaostrzając upośledzenie funkcji poznawczych [42].

Z kolei w innych badaniach, opartych na indukowanym udarze u myszy zidentyfikowano rolę limfocytów B wydzielających Il-10 w zmniejszaniu stanu zapalnego w miejscu udaru, w tym pobudzeniu limfocytów T regulatorowych [40]. Zastosowanie terapii komórkami B skutkowało zmniejszeniem objętości udaru i poprawą funkcji neurologicznych w doświadczalnym udarze u

myszy, nawet pomimo zastosowania terapii 24 godziny po rozpoczęciu udaru. Zaobserwowano wydłużony czas okna terapeutycznego względem tPA. W związku z powyższym można stwierdzić, że limfocyty Breg mają zdolność wydłużania okna terapeutycznego w leczeniu udaru z 4,5h do 24h. Potencjał limfocytów Breg mógłby być w przyszłości wykorzystany w leczeniu udaru mózgu, jednak wymaga to dalszych badań [43]. Przeciwciała produkowane przez limfocyty B redukują również blaszki amyloidu  $\beta$ , co hamuje rozwój choroby Alzheimera, której czynnikiem ryzyka są również udary mózgu [42]. Niezbędne wydają się dalsze badania wpływu komórek B na objawy udaru i jego leczenie.

### **Limfocyty B w uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego**

Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) często prowadzą do nieodwracalnych dysfunkcji ruchowych, zaburzeń czynności układów oddechowego, krążenia oraz pokarmowego. Istnieją badania sugerujące, istotny wpływ układu immunologicznego na procesy zachodzące po urazach mechanicznych mózgu i rdzenia kręgowego.

W wyniku urazu OUN dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg lub krew-rdzeń kręgowy co ułatwia napływ komórek odpornościowych w miejsce uszkodzenia. Limfocyty B gromadzą się w miejscu urazu i wytwarzają przeciwciała, które mogą prowadzić do zapalenia nerwów, śmierci komórek i trwałych zaburzeń neurologicznych. Dodatkowo urazy OUN często łączą się z urazami wielonarządowymi, co również ułatwia kontakt z patogenami oraz potęguje odpowiedź immunologiczną organizmu [44].

Badania przeprowadzone na myszach sugerują, iż niedobór komórek B przyspiesza regenerację komórek nerwowych po urazie rdzenia kręgowego, ze względu na zmniejszoną odpowiedź odpornościową. U myszy po urazie wykazano obecność limfocytów B i przeciwciał w płynie MR oraz duże złogi przeciwciał i składników dopełniacza w miejscach uszkodzonych komórek. Porównano je do myszy, których pozbawiono limfocytów B - uzyskano u nich lepszą poprawę lokomotoryczną i redukcję uszkodzeń [45]. W innym badaniu wykazano, że limfocyty T oraz B ograniczają regenerację funkcji komórek nerwowych. Porównywano myszy, które w wyniku delekcji genu aktywującego rekombinację genu 2 (myszy RAG2<sup>-/-</sup>), pozbawione zostały dojrzałych limfocytów B i T, z myszami z prawidłową ekspresją genu. Po 6 tygodniach od urazu, myszy RAG2<sup>-/-</sup> miały również lepszą funkcję lokomotoryczną. Ponadto wykazano zwiększoną liczbę astrocytów i mniejszą ilość mikrogleju niż u grupy kontrolnej [46].

Sugeruje się też rolę przeciwciał IgG przeciwko GM1 jako markera ciężkości urazu OUN. U pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu lub rdzenia kręgowego odnotowano znaczny wzrost tych przeciwciał, w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak te doniesienia wymagają

dotychczasowych badań [47]. Koreluje to z innymi badaniami, w których wykazano, że gangliozydy GM1 mają znaczący wpływ na komórki nerwowe po urazie OUN. U myszy redukują ekspresję kaspazy-3 (indukującej apoptozę neuronów) oraz zwiększają wydzielanie czynnika wzrostu nerwów [48].

Limfocyty B pełnią kluczową funkcję w urazach ośrodkowego układu nerwowego. Wymagane są jednak dodatkowe badania, w celu wykorzystania ich do leczenia i zmniejszenia skutków urazów mózgu, jak i rdzenia kręgowego.

## **Podsumowanie**

Limfocyty B odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chorób. Można to stwierdzić na przykładzie przytoczonych w tym artykule chorób neurologicznych i reumatologicznych. Ich znaczenie jest złożone i różni się w zależności od konkretnej jednostki chorobowej. Komórki B działają poprzez wiele mechanizmów, które obejmują zarówno funkcje zależne, jak i niezależne od autoprzeciwciał. Istotne jest zrozumienie złożonej interakcji pomiędzy działaniem limfocytów B a procesami chorobowymi. Dalsze badania pozwolą na opracowanie nowych ukierunkowanych terapii, wpływających na układ odpornościowy. Daje to nadzieję na poprawę efektywności leczenia oraz większą kontrolę chorób.

## **Bibliografia**

- [1]Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T. Immunologia. Warszawa, PWN 2009; 172–173, 221, 259–269.
- [2]LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1570-80. doi: 10.1182/blood-2008-02-078071. PMID: 18725575; PMCID: PMC2518873.
- [3]Blüml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar3906. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23566679; PMCID: PMC3624127.
- [4]Yang J, Reth M. Oligomeric organization of the B-cell antigen receptor on resting cells. *Nature*. 2010 Sep 23;467(7314):465-9. doi: 10.1038/nature09357. Epub 2010 Sep 5. PMID: 20818374.
- [5]Wang T, Li Z, Li X, Chen L, Zhao H, Jiang C, Song L, Expression of CD19+CD24highCD38high B cells, IL- 10 and IL- 10R in peripheral blood from patients with

systemic lupus erythematosus, *Molecular Medicine Reports* 16.5, 2017 Nov, 16(5): 6326-6333, <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7381>.

[6]Cooper GS, Gilbert KM, Greidinger EL, et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(6): 695–702, doi: 10.1289/ehp.11092, indexed in Pubmed: 18560522.

[7]Menon M, Blair PA, Isenberg DA, Mauri C. A Regulatory Feedback between Plasmacytoid Dendritic Cells and Regulatory B Cells Is Aberrant in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity*. 2016 Mar 15;44(3):683-697. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.012. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26968426; PMCID: PMC4803914.

[8]Rianthavorn P, Chokedeemeeboon C, Deekajorndech T, Suphapeetiporn K. Interleukin-10 promoter polymorphisms and expression in Thai children with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Jun;22(7):721-6. doi: 10.1177/0961203313486192. Epub 2013 May 2. PMID: 23640982.

[9]Yanaba K, Bouaziz J-D, Matsushita T, Magro CM, Clair EWSt, Tedder TF, B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. *Immunological Reviews*. 2008;223(1):284–299. doi: 10.1111/j.1600-065x.2008.00646.x.

[10]Wang T, Mei Y, Li Z. Research Progress on Regulatory B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomed Res Int*. 2019 May 22;2019:7948687. doi: 10.1155/2019/7948687. PMID: 31240224; PMCID: PMC6556307.

[11]Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Involvement of B cells in the development of systemic sclerosis, *Front. Immunol.*, 2022 July; 13: 1-10, doi: 10.3389/fimmu.2022.938785, PMID: 35967355.

[12]Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, et al.. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*,2004 August; 50:4002–7. doi: 10.1002/art.20674, PMID: 15593213.

- [13]Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L, Role of B-Cell in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front. Immunol.*, 2022 July; 13:933468, doi: 10.3389/fimmu.2022.933468.
- [14]Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, Matsushita T, Horikawa M, Kountikov EI, et al.. Regulatory b cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature*, 2012;491:264–8. doi: 10.1038/nature11501, PMID: 23064231.
- [15]Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al.. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*; 2021; 3:e489–97. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7.
- [16]Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar;175(3):408-18. doi: 10.1111/cei.12217. PMID: 24117026; PMCID: PMC3927901.
- [17]Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, Bonifati DM. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology.* 2011;36(4):282-7. doi: 10.1159/000328863. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21757957.
- [18]Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):253-260. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.002. PMID: 29655448.
- [19]Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.
- [20]Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018 Feb;57(2):172-184. doi: 10.1002/mus.25973. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28940642; PMCID: PMC5767142.
- [21]Yi JS, Russo MA, Massey JM, Juel V, Hobson-Webb LD, Gable K, Raja SM, Balderson K, Weinhold KJ, Guptill JT. B10 Cell Frequencies and Suppressive Capacity in Myasthenia Gravis

Are Associated with Disease Severity. *Front Neurol.* 2017 Feb 10;8:34. doi: 10.3389/fneur.2017.00034. PMID: 28239367; PMCID: PMC5301008.

[22]Sun F, Ladha SS, Yang L, Liu Q, Shi SX, Su N, Bompreszi R, Shi FD. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014 Apr;49(4):487-94. doi: 10.1002/mus.23951. Epub 2014 Feb 27. PMID: 23868194.

[23]Potemkowski A. „Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna”. *Aktualności Neurologiczne* 2, nr 9 (2009): 91–97.

[24]Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemon H. „Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential”. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 71, nr 1 (30 czerwiec 2017): 551-563

[25]Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12, nr 2 (2016): 80–95.

[26]Rejda K. Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 2009 9 (2), p. 86-90.

[27]Zawada M. Potential pathogens in multiple sclerosis (MS). *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 66 (22 październik 2012): 758–70.

[28]Wójta-Kempa M, Wolska-Zogata I. *Zdrowie kobiet. Ujęcie interdyscyplinarne pod redakcją Moniki Wójty-Kempy i Ireny Wolskiej-Zogaty*, 2022.

[29]Bartosik-Psujek H. Current model of immunopathogenesis of multiple sclerosis - New therapeutic options. *Aktualności Neurologiczne* 14 (30 lipiec 2014): 117–23.

[30]Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N*

Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679.

[31]Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 May 10;11:1756286418773025. doi: 10.1177/1756286418773025. PMID: 29774057; PMCID: PMC5952271.

[32]Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2020 Nov. doi:10.1097/icu.0000000000000703. PMID: 33009077; PMCID: PMC7771018.

[33]Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers,* 6(1). 2022 Oct 22. doi:10.1038/s41572-020-0214-9. PMID: 33093467.

[34]Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev.* 2013 Oct, 93(4):1543-62. doi: 10.1152/physrev.00011.2013. PMID: 24137016; PMCID: PMC3858210.

[35]Krumbholz M, Meinl E. B cells in MS and NMO: pathogenesis and therapy. *Seminars in Immunopathology.* 2014 May 16, 36(3), 339–350. doi:10.1007/s00281-014-0424-x.

[36]Chihara N, Aranami T, Oki S, et al. Plasmablasts as Migratory IgG-Producing Cells in the Pathogenesis of Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE.* 2013, 8(12), e83036. doi:10.1371/journal.pone.0083036. PMID: 24340077; PMCID: PMC3858367.

[37]Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011 Feb 14, 108(9), 3701–3706. doi:10.1073/pnas.1017385108. PMID: 21321193; PMCID: PMC3048150.

[38]Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 May 7, 2(3):e104. doi: 10.1212/NXI.0000000000000104. PMID: 25977932; PMCID: PMC4426682.

[39]Berchtold D, Weitbrecht L, Meisel C, et al. Friend or foe? – B cells in stroke. *Neuroforum,* 2019; 0(0). doi:10.1515/nf-2018-0031.

- [40]Doyle KP, Quach LN, Sole M, et al. B-Lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment following Stroke. *Journal of Neuroscience*, 2015; 35(5), 2133–2145. doi:10.1523/jneurosci.4098-14.2015. PMID: 25653369; PMCID: PMC4315838.
- [41]Ortega SB, Noorbhai I, Poinatte K, et al. Stroke induces a rapid adaptive autoimmune response to novel neuronal antigens. *Discov Med*. 2015 May;19(106):381-92. PMID: 26105701; PMCID: PMC4692161.
- [42]Malone MK, Ujas TA, Britsch DRS, et al. The immunopathology of B lymphocytes during stroke-induced injury and repair. *Semin Immunopathol* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00971-3>.
- [43]Seifert HA, Vandenbark AA, Offner H. Regulatory B cells in experimental stroke. *Immunology*. 2018 Jun;154(2):169-177. doi: 10.1111/imm.12887. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29313944; PMCID: PMC5980178.
- [44]Ankeny DP, Popovich PG. B cells and autoantibodies: complex roles in CNS injury. *Trends Immunol*. 2010 Sep;31(9):332-8. doi: 10.1016/j.it.2010.06.006. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20691635; PMCID: PMC2933277.
- [45]Ankeny DP, Guan Z, Popovich PG. B cells produce pathogenic antibodies and impair recovery after spinal cord injury in mice. *J Clin Invest*. 2009 Oct;119(10):2990-9. doi: 10.1172/JCI39780. Epub 2009 Sep 21. PMID: 19770513; PMCID: PMC2752085.
- [46]Wu B, Matic D, Djogo N, Szpotowicz E, Schachner M, Jakovcevski I. Improved regeneration after spinal cord injury in mice lacking functional T- and B-lymphocytes. *Exp Neurol*. 2012 Oct;237(2):274-85. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.07.016. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22868200.
- [47]Schneider L, Rezaeezade-Roukerd M, Faulkner J, Reichert E, Abou-Al-Shaar H, Flis A, Rubiano AM, Hawryluk GWJ. The human anti-ganglioside GM1 autoantibody response following traumatic and surgical central nervous system insults. *Neurosci Res*. 2022 Aug;181:105-114. doi: 10.1016/j.neures.2022.03.009. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405180.



[48]Yuan B, Pan S, Zhang WW. Effects of gangliosides on expressions of caspase-3 and NGF in rats with acute spinal cord injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Dec;21(24):5843-5849. doi: 10.26355/eurrev\_201712\_14033. PMID: 29272022.