

# Rola układu receptor CD40 – ligand CD40 (CD40/D40L) w procesach zapalnych

prof. dr hab. n. med.  
**Alicja Kasperska-Zajac**

dr n. med.  
Tatiana Jasińska

Katedra i Oddział Kliniczny  
Chorób Wewnętrznych,  
Dermatologii i Alergologii  
Śląskiego UM Katowice

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Jerzy  
Jarzab

I M M U N O L O G I A

## The role of receptor CD40 - ligand CD40 (CD40/D40L) system in inflammatory processes

### S U M M A R Y

**CD40/CD40L system plays the key role in regulation of immunological response and is involved in the inflammatory processes. It has been suggested that soluble forms of CD40 (sCD40) and CD40L (sCD40L) are indices of immunological activation and of the inflammatory response. In addition, the molecules show some biological activity. Disorders of CD40/CD40L system may have a role in pathogenesis of many diseases e.g. immune deficiency, rheumatoid arthritis, lupus, urticaria or atherosclerosis.**

**Układ CD40/CD40L odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz bierze udział w procesach zapalnych. Sugerowano, że rozpuszczalna forma CD40 (sCD40) oraz CD40L (sCD40L) może być wskaźnikiem aktywacji układu immunologicznego i odpowiedzi zapalnej. Poza tym cząsteczki te wykazują biologiczną aktywność. Niewłaściwe oddziaływanie w układzie CD40/CD40L może odgrywać istotną rolę w patogenezie wielu schorzeń np. niedoborów odporności, reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia układowego, pokrzywki, miażdżycy.**

Jasińska J: Rola układu receptor CD40 - ligand CD40 (CD40/D40L) w procesach zapalnych. *Alergia*, 2015, 4: 39-42

### Wiadomości ogólne

Elementami układu przekaźnikowego CD40/CD40L są receptor CD40 i jego ligand występujące na powierzchni komórek oraz ich rozpuszczalne formy, sCD40 i sCD40L, których obecność stwierdza się w krążeniu. Oddziaływanie w tym układzie polega na wiązaniu ligandu CD40L prezentowanego na powierzchni różnych komórek z białkiem receptorowym CD40 obecnym na powierzchni komórek efektorowych, co stymuluje ich aktywację, różnicowanie oraz proliferację [1-4].

### Cząsteczka CD40

Cząsteczka CD40 jest glikoproteiną (45-50 kDa), która należy do nadrodziny receptorów związanych z czynnikiem martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor; TNF) [4]. Funkcjonalnie czynne receptory CD40 obecne są na powierzchni komórek B [5], monocytach [6], bazofilach [7], komórkach nabłonka [8] i śródbłonka [9, 10], fibroblastach [11], płytkach krwi [12] oraz komórkach dendrytycznych [13]. Natomiast nie stwierdzono ich obecności na mastocytach [7]. CD40 znajduje się także na powierzchni różnych komórek nowotworowych [14]. Ekspresja CD40 może być indukowana przez prozapalne cytokiny IL-1,-3,-4, TNF- $\alpha$ , INF-gamma (ang. interferon; interferon) [5].

## Ligand CD40

Ligand CD40 (CD40L, T-BAM, TRAP, gp39) to glikoproteina przezbłonowa (39kDa), która należy do nadrodziny cytokin związanych z TNF, jego gen zlokalizowany jest na chromosomie X (q26.3-q27.1) [3, 5, 15, 16]. CD40L występuje głównie na powierzchni aktywowanych komórek T CD4+ oraz aktywowanych płytek krwi [17, 18]. Poza tym w małej populacji aktywowanych komórek T CD8+, komórek NK, monocytów, bazofilów, mastocytów i eozynofiliów. Ekspresja ligandu może być indukowana przez różne czynniki w zależności od rodzaju komórki [41-44, 1-4].

## Układ CD40/CD40L

Układ CD40/CD40L odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej, przede wszystkim humoralnej oraz w procesach zapalnych. W odpowiedzi humoralnej, podczas prezentacji antygeny aktywacja limfocytów B wymaga sygnałów wspomagających (kostymulujących) niezbędnych do dalszych podziałów komórek i przełączania (ang. switch) klas immunoglobulin (Ig). Takich sygnałów dostarczają pomocnicze limfocyty T (T helper – Th), które oddziałują z limfocytami B poprzez pary cząsteczek powierzchniowych.

Kluczową rolę w tym procesie pełni cząsteczka CD40 na limfocycie B, która wiąże swój ligand (CD40L) na aktywowanym limfocycie T i dostarcza limfocytowi B główny sygnał kostymulujący – niezbędny do różnicowania się limfocytów B i zmiany klas wytwarzanych immunoglobulin [2, 3].

Ponadto pobudzenie w układzie CD40/CD40L prowadzi do wzrostu ekspresji cząsteczek kostymulujących, wytwarzania cytokin oraz prezentacji antygenów przez limfocyty B, komórki dendrytyczne i monocyty. Dla przykładu, związanie z receptorem CD40 na powierzchni komórek prezentujących antygen (ang. antigen presenting cells; APC) daje sygnał do aktywacji i w efekcie do sekrecji prozapalnych cytokin, takich jak: IL-1, TNF- $\alpha$  i IL-12 oraz nasilenia ekspresji cząsteczek B7 na powierzchni APC [13, 19]. Natomiast w przypadku komórek śródbłonka po pobudzeniu CD40 dochodzi do zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1 (ang. intercellular adhesion molecules; międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna; CD54) i VCAM-1 (ang. vascular cell adhesion molecules; cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonka) [9, 10]. Poza tym oddziaływanie w układzie CD40/CD154 wydłuża przeżycie limfocytów T oraz wpływa na ich różnicowanie [3, 4].

Ponieważ układ CD40/CD40L odgrywa istotną rolę w oddziaływaniu pomiędzy limfocytami Th i B, zaburzenia w tym układzie prowadzą do istotnych niedoborów immunologicznych, zarówno humoralnych, jak i komórkowych.

Klasycznym przykładem jest zespół hiper IgM sprzężony z chromosomem X, w którym w wyniku mutacji genu dla CD40L nie dochodzi do przekazywania sygnału z limfocytu T do B, co skutkuje brakiem przełączenia syntezy z IgM do IgA, IgE i IgG [4, 20, 21]. Ponadto niewłaściwe oddziaływanie w tym układzie może odgrywać istotną rolę w patogenezie

wielu schorzeń np. reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia układowego i wielu innych [22-24].

## **Rozpuszczalne formy CD40 i CD40L (ang. soluble; sCD40 i sCD40L)**

Uwalnianie rozpuszczalnych form cząsteczek związanych na powierzchni błony komórkowej, stanowi istotny mechanizm regulujący sygnały wyzwalane przez różne błonowe układy.

Również aktywacja układu CD40/CD40L prowadzi do uwalniania rozpuszczalnych form, sCD40 i sCD40L, jakkolwiek znaczenie tego procesu jest słabo poznane [19, 25-27].

### **Rozpuszczalna forma CD40**

Rozpuszczalna forma CD40 (sCD40) powstaje po związaniu ligandu w procesie proteolizy przy udziale metaloproteiny TACE (ang. TNF-alpha converting enzyme-like protease). Zjawisko to prowadzi najpierw do „zrzucenia” (ang. shedding) zewnątrzkomórkowej domeny receptora, która zostaje uwolniona do krążenia, a następnie dochodzi do zmniejszenia ekspresji CD40 [28]. Wielokrotnie wskazywano, iż cząsteczka sCD40 obecna we krwi i innych płynach ustrojowych jest biologicznie aktywna i odgrywa odmienną rolę niż jej forma błonowa. W hodowli komórkowej wykazano, że sCD40 wytwarzana przez limfocyty B w obecności aktywowanych limfocytów T kompetycyjnie hamuje oddziaływanie pomiędzy receptorem CD40 i jego ligandem [29]. sCD40 może mieć działanie antagonistyczne wobec receptora błonowego, konkurując z nim o wiązanie z ligandem tworzy pętlę hamowania zwrotnego. W ten sposób sCD40 po związaniu ze swoim ligandem na powierzchni komórek hamuje funkcje stymulowane przez układ CD40/CD40L [28-32].

W warunkach in vivo i in vitro rekombinowany sCD40 był zdolny do hamowania odpowiedzi immunologicznej m.in. wytwarzania immunoglobulin, co wskazuje na jego immunomodulującą rolę [31, 33].

Jego obecność stwierdzono w moczu osób zdrowych sugerując, że jest stale wytwarzany i może odgrywać rolę w regulacji oddziaływania w układzie CD40/CD40L w warunkach fizjologicznych [31]. sCD40 może być wskaźnikiem aktywacji układu immunologicznego i odpowiedzi zapalnej. Jakkolwiek kluczowy mechanizm wyzwalający wytwarzanie sCD40 i jego rola w tych procesach wymagają dalszych badań.

### **Rozpuszczalna forma CD40L**

Rozpuszczalna forma CD40L (sCD40L) jest uwalniana przez różne komórki, ale głównym jej źródłem w krążeniu są aktywowane limfocyty T i płytki krwi. Podobnie do formy błonowej może wykazywać biologiczną aktywność [34].

Uważa się, iż ponad 95% krążącego sCD40L powstaje w wyniku aktywacji trombocytów. Po ich aktywacji CD40L ulega przemieszczeniu z cytoplazmy (α-ziarnistości) na powierzchnię komórki, a następnie przy udziale metaloproteinaz podlega procesowi „rzucenia” (shedding) i jako forma rozpuszczalna (18 kDa) tzw. „wolny krążący” (free circulating) występuje w krążeniu [5, 17]. Stężenie sCD40L w osoczu jest uznanym wskaźnikiem aktywacji płytek krwi in vivo, a ilość uwalnianego sCD40L jest zależna od stopnia ekspresji CD40L na powierzchni tych komórek [17, 35]. Oddziaływanie CD40L ze współwystępującym receptorem CD40 na powierzchni płytek krwi z następczym uwolnieniem sCD40L może stanowić mechanizm ograniczający prozapalne działanie tych komórek [17]. Jakkolwiek sCD40L uwalniany z płytek krwi w przeciwieństwie do formy

związanej z błoną, nawet w dużych stężeniach nie wyzwała odpowiedzi zapalnej komórek śródbłonka. Ponadto nie uczestniczy w aktywacji płytek krwi i nie jest konieczny do ich agregacji [17].

Drugim istotnym źródłem sCD40L są aktywowane limfocyty T, które uwalniają sCD40L w wyniku oddziaływania z receptorami CD40 obecnym na powierzchni innych komórek [19]. Sugeruje się, iż aktywność biologiczną wywiera nie tylko CD40L związany z błoną komórkową, ale także forma rozpuszczalna. Zatem uwalnianie sCD40L może być nie tylko sposobem na zmniejszanie ekspresji CD40L i ograniczanie jego działania [36]. sCD40L krąży *in vivo* i w pewnych warunkach może potencjalnie działać jak cytokina, w uzupełnieniu do jego roli jako powierzchniowej cząsteczki, która bierze udział w oddziaływaniu pomiędzy limfocytami T i CD40-pozytywnymi komórkami [37]. Ponadto sCD40L może wiązać się z CD40 i dostarczać kostymulującego sygnału dla komórek B bez udziału swojej formy błonowej [27]. sCD40L współdziałając z IL-4 stymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów B [36]. Wykazano, że rekombinowany sCD40L w stężeniu 10 ng/ml (stwierdzanym w surowicy niektórych chorych na toczeń rumieniowaty układowy) indukował wzrost ekspresji CD95 na komórkach B [37]. Ponadto sCD40L stymuluje monocyty do wytwarzania TNF- $\alpha$ , IL-1 b, IL-6 i IL-8, co może mieć znaczenie w podtrzymywaniu i nasilaniu reakcji zapalnej [38]. Z kolei doskórne podanie sCD40L prowadziło do zwiększonej ekspresji VEGF i angiogenezy u myszy [39]. Sugerowano, że sCD40L obecny w krążeniu chorych na toczeń układowy bierze udział w dysregulacji odpowiedzi immunologicznej i zapaleniu naczyń [37]. Poza tym istotny statystycznie związek pomiędzy sCD154 i czynnikiem reumatoidalnym wskazuje, że układ CD40/CD40L może być patogenetycznie związany z wytwarzaniem czynnika reumatoidalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [40].

## Rola układu CD40/CD40L w procesach zapalnych

Z powodu swojej wielofunkcyjności układ CD40/CD40L odgrywa istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej, zakrzepicy i różnych procesach zapalnych. Układ ten stymuluje syntezę cząsteczek adhezyjnych, cytokin, chemokin, licznych metaloproteinaz, tlenku azotu, czynnika tkankowego, czynników wzrostu, wolnych rodników tlenowych i innych mediatorów odczynu zapalnego. Przekazywanie sygnałów za pośrednictwem tego układu bierze udział w zapoczątkowaniu, rozwoju i podtrzymywaniu różnych procesów zapalnych. Z drugiej strony mediatory reakcji zapalnej stymulują ekspresję zarówno receptora CD40, jak i jego ligandu [1, 4, 11, 18, 41].

CD40L, który ulega ekspresji na powierzchni aktywowanych płytek krwi i limfocytów może oddziaływać z CD40 na powierzchni komórek śródbłonka i stymulować ich aktywność zapalną, poprzez zwiększenie ekspresji selektyny E, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, IL-6, IL-8 [10, 18].

Cząsteczki te są odpowiedzialne za adhezję oraz migrację leukocytów do przestrzeni podśródbłonkowej [18]. Ponadto CD40 i CD40L wpływają na funkcje innych komórek uczestniczących w reakcji zapalnej, w tym monocytów [6, 38, 42]. CD40L niezależnie od wiązania z CD40 może oddziaływać z monocytami/makrofagami przy udziale Mac-1 integryny, co nasila migrację i adhezję tych komórek do śródbłonka naczyń [42]. Również sCD40L może działać jak potencjalny czynnik zapalny m.in. poprzez aktywację makrofagów [43]. sCD40L stymuluje monocyty do wytwarzania TNF- $\alpha$ , IL-1 b, IL-6 i IL-8, co może mieć znaczenie w podtrzymywaniu i nasilaniu reakcji zapalnej [38].

23533.png

Wzrost ekspresji receptora CD40 oraz jego ligandu obserwowano w przebiegu różnych procesów chorobowych.

- Wskazywano, że zmiany w ekspresji tych cząsteczek mogą odgrywać znaczącą rolę w patomechanizmie wielu chorób zapalnych, z autoagresji i nowotworowych [4, 14, 40, 44].
- Niewłaściwa ekspresja CD40L może nasilać i przedłużać odpowiedź zapalną, co odgrywa szczególną rolę w przewlekłych chorobach zapalnych [45].

W różnych chorobach poza wzrostem ekspresji CD40 i CD40L na powierzchni komórek obserwuje się wzrost stężenia rozpuszczalnych form tych cząsteczek. Z dostępnych danych literaturowych wynika, iż sCD40 i sCD40L może odgrywać istotną rolę w procesach zapalnych.

Zwiększone stężenie krążącej sCD40 jest obecne w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego i wiąże się ze złym rokowaniem [14]. Poza tym surowicze stężenie sCD40 wzrasta w różnych chorobach wątroby [46]. Z kolei zwiększone osoczowe stężenie sCD40L obserwowano w chorobach zapalnych jelit o podłożu immunologicznym [45], reumatoidalnym zapaleniu stawów przebiegającym ze zmianami typu vasculitis [40] czy w twardzinie układowej [47].

Stała ekspresja CD40L może występować u chorych z hypereozynofilią oraz po stymulacji linii eozynofilów EOL-3. Ponadto eozynofilie są zdolne przy współdziałaniu IL-4 do indukcji CD40L-zależnej aktywacji limfocytów B *in vitro* [48]. Ponadto świeżo wyizolowane ludzkie mastocyty i bazofile wykazują ekspresję CD40L, co więcej komórki te za pośrednictwem tego ligandu i w obecności IL-4 mogą brać bezpośredni udział w wytwarzaniu IgE w procesie niezależnym od udziału limfocytów T [49]. Stwierdzono ekspresję CD40 na powierzchni komórek śródbłonka naczyń mikrokrążenia prawidłowej skóry ludzkiej [9].

Wyniki te sugerują, że CD40 mógłby odgrywać rolę w procesach zapalnych w przebiegu chorób alergicznych czy pokrzywki podczas których dochodzi do aktywacji mastocytów, eozynofilów i komórek śródbłonka.

W zdrowej skórze na komórkach śródbłonka występuje słaba ekspresja receptora CD40, która wzrasta w chorobach zapalnych skóry wskazując na związek *in vivo* tego receptora z procesem zapalnym. W łuszczycy i alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry stwierdza się zwiększoną ekspresję CD40 na komórkach śródbłonka, jednojądrzastych komórkach gromadzących się wokół naczyń krwionośnych oraz keratynocytach. Pobudzenie tego receptora prowadzi do ekspresji białek adhezyjnych na komórkach śródbłonka: selektyny E, ICAM, ale nie VCAM-1 [9].

Ponadto zaburzenie oddziaływania w układzie CD40/CD154 może odgrywać istotną rolę w patogenezie wielu innych schorzeń o podłożu immunologicznym i zapalnym np. reumatoidalnym zapaleniu stawów [40], toczeniu rumieniowatym układowym [50], chorobie Crohna [44], wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [44], twardzinie [51] czy miażdżycy [35]. Ponadto u chorych na toczeń rumieniowaty układowy stwierdzano obecność autooprzeciwciał skierowanych przeciwko CD40L [52]. Pobudzenie CD40/CD40L towarzyszące toczeniu rumieniowatemu oraz reumatoidalnemu zapaleniu stawów stanowi potencjalny patomechanizm odpowiedzialny za statystycznie częste występowanie w tych schorzeniach przedwczesnej miażdżycy [37, 50, 53].

## **Pokrzywka przewlekła**

Pokrzywka przewlekła jest częstym i interdyscyplinarnym problemem klinicznym o niejasnej etiopatogenezie. W przewlekłej pokrzywce dochodzi do szeregu procesów, w których może mieć znaczenie oddziaływanie w układzie CD40/CD40L, jest to zarówno aktywacja komórek tucznych i bazofilów z towarzyszącym odczynem zapalnym, jak i wzmożona aktywność układu immunologicznego z wytwarzaniem autooprzeciwciał [54, 55, 56]. Co

istotne, obserwowano zarówno zwiększoną ekspresję CD40L na limfocytach T, jak i zwiększone stężenie sCD40L w surowicy chorych na CU. Wzmożone uwalnianie sCD40 i sCD40L może świadczyć o aktywacji tego układu. Poza tym obie cząsteczki są biologicznie aktywne, sCD40 zwrotnie hamuje ten układ, a sCD40L ma działanie prozapalne i immunomodulujące [57, 58].

W badaniach własnych stwierdzono zwiększone stężenie sCD40 w osoczu chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną z dodatnim wynikiem testu z surowicą autologiczną, przy braku takiego wzrostu w pozostałych odmianach pokrzywki, co może wskazywać na szczególnie wzmożoną aktywność układu CD40/CD40L w tej pokrzywce.

Ponadto, zwiększone osoczowe stężenie sCD40L u chorych na pokrzywkę opóźnioną z ucisku może potwierdzać wcześniejsze obserwacje wskazujące na wzmożoną aktywację płytek krwi w tej chorobie [59]. Zjawisko wzmożonego uwalniania sCD40L in vivo nie towarzyszy przewlekłej pokrzywce spontanicznej (zarówno z ujemnym, jak i dodatnim wynikiem testu z surowicą autologiczną oraz pokrzywce cholinergiczej [60, 61].

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych kobiet (w ramach obserwacji Women's Health Study) wysokie osoczowe stężenie sCD40L miało dużą wartość predykcyjną wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego [62]. Ponadto podwyższone stężenie sCD40L wskazywało na chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi o zwiększonym ryzyku zgonów i kolejnego zawału niezależnie od innych czynników ryzyka, włączając cTnI (troponina) i CRP (białko C reaktywne) [63]. Jakkolwiek są również badania zaprzeczające jego znaczeniu jako czynnikowi prognostycznemu u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [64]. Hamowanie aktywności tego układu za pomocą przeciwciał nie przyniosło pokładanych w nich nadziei. Przeciwciała anty-CD40L były stosowane w badaniach klinicznych u chorych na różne choroby o podłożu immunologicznym m.in. łuszczycy, chorobie Crohna, toczeniu rumieniowatym układowym. Jakkolwiek terapia ta wiązała się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych o nie do końca wyjaśnionym patomechanizmie prawdopodobnie wynikającym z wpływu na płytki krwi i komórki śródbłonna naczyń krwionośnych [65]. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.05.05  
Zaakceptowano do druku 2015.12.02

Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)