

# Eksosomy i ich rola w chorobach alergicznych i astmie

Dr hab. n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań Komórkowych  
i Molekularnych Kliniki  
Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii  
Klinicznej Uniwersytetu  
Medycznego w Poznaniu

Kierownik Pracowni: Dr hab.  
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab.  
Anna Bręborowicz

G E N E T Y K A – N O W O Ś C I

## The role of exosomes in allergy and asthma

### S U M M A R Y

The last decade was abundant in studies investigating the role of exosomes in the pathogenesis of human diseases and the possibility to use them as potential therapeutic tools. Of particular importance is the role of exosomes in the development of allergic inflammation as well as their ability to induce tolerance and prevent sensitization. Studies published so far showed significant differences in the amount of released exosomes and their content between allergic patients and control subjects and their potential to induce tolerance to allergens. Therefore, they are considered as a promising source of diagnostic biomarkers and novel therapeutic opportunities. This paper was aimed to review the current studies on the role of exosomes in the pathogenesis and possible therapy of allergic diseases and asthma.

**W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono wiele badań na rolę eksosomów w patogenezie chorób człowieka oraz możliwości ich wykorzystania jako potencjalnych terapeutyków. Szczególnie istotny jest udział eksosomów w rozwoju alergicznego stanu zapalnego jak również indukcji tolerancji i zapobieganiu rozwojowi uczulenia. Dotychczasowe badania wykazały różnice w ilości i zawartości eksosomów między osobami zdrowymi i chorymi oraz ich zdolność do indukcji tolerancji na alergeny. Z tego względu eksosomy są postrzegane jako obiecujące źródło markerów diagnostycznych oraz nowych metod leczenia. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego roli eksosomów w patogenezie i leczeniu chorób alergicznych i astmy.**

Szczepankiewicz A.: Eksosomy i ich rola w chorobach alergicznych i astmie. *Alergia*, 2014, 3: 39-40



Najnowsze badania wskazują na istotną rolę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych uwalnianych przez różne rodzaje komórek w komunikacji międzykomórkowej i kontroli szeregu procesów biologicznych.

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, do których należą eksosomy i mikropęcherzyki, są zbudowane z białek i lipidów, a w swym wnętrzu mogą zawierać bioaktywne cząsteczki

takie jak: DNA, RNA, microRNA, peptydy sygnałowe, białka.

Z tego względu mogą służyć jako markery stosowane w diagnostyce i leczeniu wielu chorób człowieka, zwłaszcza chorób alergicznych, w których komunikacja międzykomórkowa pełni szczególnie ważną funkcję.

Przełomem w badaniach nad pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi było odkrycie, że ich zawartość (mRNA, miRNA, mitochondrialny DNA) może być transportowana do komórek docelowych i chroniona przed degradacją enzymatyczną. W badaniu Ratajczak i wsp. [1] wykazano, że pęcherzyki zewnątrzkomórkowe zawierają i przekazują mRNA do odległych komórek docelowych, w których te „transportowane” mRNA ulegają translacji do białek. W badaniu Valadi i wsp. [2] zaobserwowano, że pęcherzyki zewnątrzkomórkowe zawierają również miRNA, które regulują szereg procesów biologicznych i stanowią potencjalne źródło biomarkerów diagnostycznych oraz nowych leków dla wielu chorób, w tym również chorób alergicznych [3].

## Eksosomy w rozwoju alergii

Eksosomy są uwalniane przez różne typy komórek m.in. komórki odpornościowe, komórki nabłonka i komórki nowotworowe. Pęcherzyki te są również uwalniane przez komórki odpornościowe i nabłonkowe w drogach oddechowych, a najnowsze prace wskazują na ich rolę w rozwoju chorób alergicznych i astmy [4, 5]. Opisano eksosomy wyizolowane z różnych płynów ustrojowych takich jak: osocze, mocz, mleko kobiece i popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BALF) [6]. Dotychczas opisano udział eksosomów w regulacji procesów biologicznych związanych z odpornością, rozwojem stanu zapalnego czy nowotworu poprzez umożliwienie komunikacji między komórkami z odległych miejsc organizmu [7].

W przebiegu chorób alergicznych i astmy pęcherzyki zewnątrzkomórkowe uwalniane są przez komórki związane z alergicznym stanem zapalnym m.in. komórki tuczne, komórki dendrytyczne, limfocyty T oraz komórki nabłonka oddechowego.

W badaniu Admyre i wsp. [8] wykazano po raz pierwszy, że pęcherzyki zewnątrzkomórkowe obecne w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych mogą odgrywać rolę w miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Eksosomy uwalniane przez komórki dendrytyczne zawierają na swej powierzchni cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC) I i II oraz cząsteczki kostymulujące, które są zdolne do aktywacji swoistych antygenowo limfocytów T. Wykazano, że pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące z komórek tucznych silnie stymulują dojrzewanie komórek dendrytycznych, natomiast eksosomy uwalniane przez komórki dendrytyczne mogą transportować alergeny i aktywować alergenowo swoiste limfocyty Th2 [4]. U człowieka pęcherzyki zewnątrzkomórkowe zaobserwowano w wielu płynach ustrojowych, w tym BALF, w kilku badaniach zasugerowano ich rolę w reakcji alergicznej i regulacji odpowiedzi immunologicznej w astmie [5, 8]. W tych badaniach wykazano również, że eksosomy odgrywają rolę w rozwoju alergicznych reakcji zapalnych, ale również w blokowaniu odpowiedzi alergicznej i zapobieganiu rozwojowi alergii.

W badaniach klinicznych zaobserwowano, że eksosomy wyizolowane z BALF pacjentów chorujących na astmę różnią się fenotypowo i funkcjonalnie od eksosomów wyizolowanych z BALF osób zdrowych.

Eksosomy od pacjentów chorych na astmę wykazują znacznie wyższe stężenia markerów eksosomalnych i mogą wywoływać subkliniczny stan zapalny istotnie zwiększając wytwarzanie IL-8 i leukotrienu C4 w komórkach nabłonka oskrzelowego, a podanie

antagonisty receptora 1 leukotrienów (montelukastu) zmniejsza wydzielanie IL-8 indukowane przez eksosomy [5].

Natomiast w badaniu Kulshreshtha i wsp. [9] wykazano, że głównymi producentami eksosomów w płucach zwierząt modelowych z astmą są komórki nabłonka oskrzeli, a ilość eksosomów i sekrecja białek związanych z eksosomami jest znacznie większa niż u zwierząt kontrolnych. W badaniu tym zaobserwowano, że eksosomy pochodzące z komórek nabłonka oskrzeli stymulowały proliferację nieodróżnionych makrofagów. Co więcej, podanie inhibitora produkcji eksosomów, GW4869, prowadziło do zmniejszenia sekrecji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych i poprawy stanu astmy na modelu zwierzęcym, co sugeruje rolę eksosomów pochodzenia nabłonkowego w patogenezie astmy.

W badaniu Levanen i wsp. [10] po raz pierwszy wykazano, że 24 rodzaje miRNA z eksosomów wyizolowane w popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych różnią się istotnie u osób chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorzy zaobserwowali, że miRNA wykazywały zmniejszoną ekspresję i były zaangażowane między innymi w regulację szlaku IL-13. Co więcej, zmieniony profil ekspresji miRNA korelował z funkcją płuc w astmie. Podobne wyniki uzyskano w badaniu kondensatów wydychanego powietrza, w którym 11 miRNA różniło się ekspresją między pacjentami chorymi na astmę a grupą kontrolną stanowiąc potencjalne źródło biomarkerów chorób płuc [11, 12]. Badania te potwierdziły przydatność eksosomów i analizy ich zawartości w diagnostyce astmy.

## Eksosomy w indukcji tolerancji

Oprócz funkcji immunostymulujących, eksosomy mogą również indukować tolerancję na alergeny tzw. tolerosomy, które wywodzą się z nabłonka przewodu pokarmowego. W badaniu Prado i wsp. [13] przeprowadzonym na modelu mysim astmy indukowano tolerancję poprzez wziewne podanie zwierzętom alergenu Ole 1, a następnie eksosomy od tych myszy podano donosowo myszom szczepu Balb/c przed prowokacją alergenem Ole 1.

Wykazano, że podanie tych eksosomów zapobiegało rozwojowi alergii poprzez hamowanie odpowiedzi IgE, wytwarzania cytokin Th2 i zapalenia alergicznego w drogach oddechowych.

Podobne wyniki uzyskano na innym zwierzęcym modelu eksperymentalnym, w którym wykazano, że eksosomy pochodzące z surowicy szczurów, którym doustnie podano antygen białka jaja kurzego wywoływały tolerancję na ten antygen u zwierząt nie stymulowanych [14-16]. Wyniki te potwierdzono również w badaniu na mysim modelu astmy alergicznej, w którym eksosomy z surowicy zwierząt karmionych alergenem indukowały ochronę przed rozwojem astmy alergicznej [17].

Ponadto, analiza eksosomów znajdujących się w mleku kobiecym wykazała różnice między osobami alergicznymi a nie uczulonymi, u kobiet uczulonych zaobserwowano niższe stężenie MUC1 w eksosomach CD63-dodatnich [18]. Ponadto, w badaniu tym wykazano, że w mleku matek, których dzieci zachorowały na alergię zaobserwowano zwiększoną ilość HLA-ABC, sugerując, że fenotyp eksosomów pochodzących z mleka kobiecego może wpływać na rozwój alergii u potomstwa.

## Perspektywy

Eksosomy stanowią potencjalne źródło dla opracowania markerów diagnostycznych oraz nowych terapii chorób alergicznych i astmy, np. mogą być wykorzystane do

przygotowania szczepionki. Obecność cząsteczek CD55 i CD59 sugeruje dużą stabilność eksosomów w warunkach in vivo i chroni je przed lizą przez układ dopełniacza. Ponadto ich działanie po podaniu wywołuje efekt długofalowy na modelu zwierzęcym, co czyni eksosomy potencjalnymi narzędziami terapeutycznymi. Jednakże wiele kwestii związanych z działaniem eksosomów i ich rolą w komunikacji międzykomórkowej pozostaje niewyjaśnionych, stąd możliwości ich zastosowania w terapii alergii muszą być poprzedzone badaniami wyjaśniającymi dokładny mechanizm ich działania.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2014.09.27

Zaakceptowano do druku 2014.09.28

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)