

# Rola cząsteczek regulacyjnych microRNA w astmie

prof.  
Nazw  
Szpital

T E R A P I A

## The importance of regulatory microRNAs in asthma

### S U M M A R Y

Asthma is a complex disorder including both genetic background and environmental factors. MiRNAs are one of the possible methods of epigenetic regulation that involves hereditary or fixed changes in the organism triggered by environmental exposures. Numerous studies have indicated the important role of miRNAs in innate and acquired immune responses through the regulation of T cells and B cells differentiation and development. The role of miRNA was also discovered in inflammatory response. Taken this into account, identification of miRNA function in the pathogenesis of allergic diseases including asthma offers novel diagnostic and therapeutic solutions of this disease.

**Astma należy do chorób złożonych, uwarunkowanych zarówno przez podłoże genetyczne jak i czynniki środowiskowe. Cząsteczki microRNA są jednym z narzędzi, za pomocą których odbywa się regulacja epigenetyczna czyli dziedziczne lub utrwalone zmiany w organizmie wywołane wpływem czynników środowiskowych. Liczne badania wykazały istotne znaczenie cząsteczek miRNA we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej poprzez regulację rozwoju, różnicowania i funkcji komórek odpornościowych takich jak limfocyty T i B. Wykazano również rolę cząsteczek miRNA w odpowiedzi zapalnej. W związku z tym określenie roli tych cząsteczek w patogenezie chorób alergicznych takich jak astma stwarza nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne tej choroby.)**

Szczepankiewicz A.: Rola cząsteczek regulacyjnych microRNA w astmie. *Alergia*, 2012, 2: 42-43

Astma jest chorobą uwarunkowaną wieloczynnikowo, obejmującą zarówno oddziaływania między wieloma genami, jak również interakcje genów ze środowiskiem [1]. Choć w ostatnim czasie dokonał się duży postęp w rozumieniu podłoża choroby, nadal pozostaje do wyjaśnienia wiele kwestii dotyczących mechanizmów patogenezy astmy, których identyfikacja stworzy szanse na opracowanie bardziej skutecznych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

MicroRNA są cząsteczkami RNA o długości 18-25 nukleotydów nie kodującymi białek, ale pełniącymi funkcje regulatorowe ekspresji innych genów na poziomie translacji (syntezy białka) poprzez mechanizm tzw. interferencji RNA [2-3]. Proces dojrzewania regulacyjnych miRNA obejmuje szereg następujących po sobie reakcji enzymatycznych.

Najpierw transkrypt miRNA ulega cięciu przez enzym RNazę III Drosha, co prowadzi do powstania prekursora długości około 70 nukleotydów. Prekursor miRNA jest następnie transportowany do cytoplazmy, gdzie inny enzym, Dicer, prowadzi do powstania 2-niciowych cząsteczek RNA o długości 21-23 nukleotydy. Jedna z nici 2-niciowego, dojrzałego miRNA jest następnie włączana do kompleksu enzymatycznego RISC indukującego wyciszanie RNA genów docelowych [4-5].

**Liczne badania naukowe wskazują na istotną rolę miRNA w regulacji różnorodnych procesów biologicznych m.in. proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek [6].**

**Ponadto, nieprawidłowa ekspresja miRNA może być przyczyną wielu chorób takich jak nowotwory czy choroby układu krążenia i zasugerowano potencjalną rolę cząsteczek miRNA jako cennych markerów diagnostycznych i/lub prognostycznych oraz jako potencjalne cząsteczki docelowe do opracowania nowych leków [6-7].**

Wiele z nich (m.in. miR-181a, mir-146a, miR150, miR223, mir-17-92) odgrywa istotną rolę we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej poprzez regulację rozwoju, różnicowania i funkcji komórek odpornościowych takich jak limfocyty T i B [8-9].

**Wykazano również rolę cząsteczek miRNA w odpowiedzi zapalnej [10], co może sugerować ich udział również w patogenezie astmy, przewlekłej choroby zapalnej dróg oddechowych) oraz w regulacji odpowiedzi komórek strukturalnych takich jak nabłonek oddechowy oraz komórki mięśni gładkich oskrzeli.**

Celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie dotychczasowych odkryć dotyczących roli miRNA w astmie.

Badania na modelu zwierzęcym astmy wykazały, że w tkance płuc pobranej od transgenicznych myszy pod względem IL-13 i prezentujących objawy astmy, 21 różnych miRNA istotnie różni się ekspresją w porównaniu z kontrolną grupą myszy, w tym najistotniejsze różnice wykazano dla mir-21 i mir-1 [11].

W badaniach dotyczących modelu astmy alergicznej przeprowadzonej na myszach szczepu BALB/c uczulanych alergenem roztocza kurzu domowego (HDM) wykazano istotnie wyższą ekspresję cząsteczek miR-16, mir-21 oraz miR-126 u myszy uczulonych [12]. Natomiast donosowe podanie cząsteczki blokującej mir-126 (tzw. antagomir) myszom uczulonym alergenem HDM prowadziło do zahamowania rozwoju nadreaktywności dróg oddechowych (AHR) na metacholinę i złagodzenie objawów fenotypu astmy takich jak wzrost liczby eozynofili i neutrofilów, nadmierna sekrecja śluzu oraz wzmożone wydzielanie IL-5 i IL-13. Wyniki te zasugerowały potencjalną rolę miR-126 jako cząsteczki docelowej dla terapii astmy.

Analiza profilu ekspresji miRNA u człowieka wykazała brak istotnych różnic w ekspresji 227 cząsteczek miRNA między próbkami tkanki z dróg oddechowych od pacjentów z astmą lekką w porównaniu z osobami zdrowymi [13]. W badaniu tym wykazano również brak wpływu leczenia glikokortykoidami na ekspresję miRNA, mimo istotnej poprawy funkcji płuc u badanych oraz zależność tkankowo-specyficzną pod względem profilu ekspresji miRNA dla różnych komórek układu oddechowego (m.in. komórek nabłonka oddechowego, komórek mięśni gładkich oskrzeli, fibroblastów i makrofagów).

**Najnowsze badania nad rolą cząsteczek miRNA w astmie wskazały na nabłonek oddechowy jako kluczową tkankę w patogenezie astmy uwzględniając produkcję mediatorów stanu zapalnego [14].**

W badaniu nad rolą miRNA w komórkach ludzkiego nabłonka oskrzelowego (HBEC) traktowanych cytokinami stanu zapalnego, Liu i wsp. [15] wykazali zwiększoną ekspresję

miRNA-146a w komórkach traktowanych przez 24 godziny mieszaniną cytokin TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  i wykazujących cechy tranzycji nabłonka w komórki mezenchymalne tzw. EMT (ang. epithelial-mesenchymal transition) oraz apoptozy, co sugeruje wpływ miRNA-146a na regulację remodelingu w płucach. Ponadto, w badaniu Perry i wsp. [16] wykazano, że wspomniana cząsteczka miRNA bierze udział w regulacji odpowiedzi zapalnej w komórkach nabłonkowych pęcherzyków płucnych oraz w komórkach nabłonka oskrzelowego linii pierwotnej Beas2B, której zwiększona ekspresja hamowała sekrecję cytokin stanu zapalnego (IL-8 i RANTES) indukowaną przez IL-1 $\beta$ . To odkrycie sugeruje, że miR-146a może hamować odpowiedź zapalną indukowaną przez IL-1 $\beta$ .

Znaczącą rolę miRNA w patogenezie astmy potwierdziły również badania komórek mięśni gładkich dróg oddechowych z uwagi na fakt, że cechą charakterystyczną dróg oddechowych w astmie jest hipertrofia mięśni gładkich oskrzeli, jak również ich nadmierna kurczliwość i aktywność wydzielnicza [17]. W badaniu Chiba i wsp. [18] zaobserwowano wzrost ekspresji RhoA wywołany obecnością inhibitora miR-133a (tzw. antagomir) wskazując na udział tej cząsteczki miRNA w patogenezie astmy poprzez regulację ekspresji RhoA w komórkach mięśni gładkich oskrzeli. Inną cząsteczką miRNA zaangażowaną w regulację fenotypu komórek mięśni gładkich dróg oddechowych człowieka (HASM) jest miR-25, która jest odpowiedzialna m.in. za regulację poziomu ekspresji białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) oraz białek kurczliwych stymulowanych cytokinami [19], a wyniki tych badań potwierdziły potencjalne zastosowania miRNA jako cząsteczek docelowych dla opracowania nowych leków.

**Istotną rolę miR-146a potwierdzono również w komórkach mięśni gładkich oskrzeli człowieka, której zwiększona ekspresja zmniejsza wydzielanie IL-6 i IL-8 pod wpływem IL-1 $\beta$  [19].**

Coraz więcej dowodów z badań na modelu zwierzęcym astmy oraz analiz klinicznych pacjentów chorujących na astmę wskazuje na istotną rolę cząsteczek miRNA w patofizjologii astmy.

**Co ważniejsze, wyniki najnowszych sugerują możliwość wykorzystania cząsteczek modyfikujących działanie miRNA jako narzędzi terapeutycznych np. zastosowanie inhibitora (tzw. antagomir) miR-126a u myszy uczulonych alergenem roztoczy kurzu domowego hamowało nadreaktywność oskrzeli, wydzielanie śluzu i liczbę eozynofiliów w odpowiedzi na alergeny [12].**

**Wśród cząsteczek miRNA związanych z astmą, najwięcej badań wskazuje na miR-146a, która bierze udział w regulacji odpowiedzi zapalnej szeregu komórek m.in. komórek nabłonka oskrzelowego, komórek nabłonka pęcherzyków płucnych oraz komórek mięśni gładkich oskrzeli [15-16, 20]. Ponadto wykazano, że miR-146a jest zaangażowana w regulację odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej [8-9]. Podsumowując, cząsteczki miRNA, z uwagi na zdolność do zsynchronizowanej regulacji ekspresji wielu białek, mogą odgrywać kluczową rolę w patogenezie astmy.**



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Szczepankiewicz

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

Pracę nadesłano. 2012.06.28

Zaakceptowano do druku. 2012.07.04

Zamknij

Drukuj