

Rola białek STAT w chorobach alergicznych

Role of STAT proteins in allergic diseases

SUMMARY

STAT proteins play a key role in the pathogenesis of allergic diseases by regulating the immune response. STAT6, whose ligands are the interleukins IL-4 and IL-13, appears to be particularly important, and rare mutations in this gene can lead to severe forms of allergic disease. This work focuses on the diverse functions of STAT proteins in the context of allergic diseases.

Białka STAT odgrywają kluczową rolę w patogenezie chorób alergicznych poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej. Szczególnie istotne wydaje się STAT6, którego ligandy stanowią interleukiny IL-4 i IL-13, a rzadkie mutacje w tym genie mogą prowadzić do ciężkich postaci chorób alergicznych. Niniejsza praca analizuje różnorodne funkcje białek STAT w kontekście chorób alergicznych.

Narożna B.: Rola białek STAT w chorobach alergicznych. *Alergia*, 2024, 1; 29-31

Białka STAT (ang. signal transducer and activator of transcription) to rodzina siedmiu mediatorów przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego z powierzchni komórek do ich jąder oraz aktywatorów transkrypcji genów.

W skład rodziny wchodzi białka STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B oraz STAT6, których aktywatorami jest ponad 40 różnych cząstek: cytokiny, czynniki wzrostu i hormony, takie jak interleukiny, interferony, EGF (naskórkowy czynnik wzrostu), GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), prolaktyna, leptyna czy erytropoetyna [1, 2].

Funkcja tych białek jest związana z regulacją układu immunologicznego, w szczególności zaś procesów dotyczących wzrostu, różnicowania i apoptozy komórek. Monomery białek STAT łączą się z aktywnymi receptorami błonowymi, gdzie ulegają fosforylacji przez kinazy tyrozynowe JAK. Po fosforylacji odłączają się od receptorów i tworzą homodimery lub heterodimery, a następnie przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie mogą regulować proces transkrypcji. W szczególności istotne jest STAT6, którego aktywatorami są IL-4 i IL-13, odpowiedzialne m.in. za różnicowanie limfocytów pomocniczych Th2 i którego nadmierna aktywacja może prowadzić do rozwoju chorób atopowych i nadreaktywności oskrzeli [3].

Rola STAT6

Gen STAT6 jest zlokalizowany w regionie chromosomowym 12q13, który w badaniach wykazał sprzężenie z chorobami alergicznymi [4].

Modele zwierzęce z nokautem tego genu wykazały defekt w regulacji procesów związanych z IL-4, takich jak indukcja ekspresji FcεRII (receptora dla przeciwciał IgE) i MHC klasy II, przełączaniu klas immunoglobulin, proliferacji limfocytów B i T oraz produkcji i różnicowaniu limfocytów T pomocniczych (Th) [5-7].

Wywołanie alergicznego stanu zapalnego u myszy poprzez zastosowanie aerozolu białka jaja kurzego spowodowało nadprodukcję IgE w surowicy i zwiększoną eozynofilię w popłuczynach płuc oraz oskrzeli, a także nadreaktywność dróg oddechowych [8]. Z kolei u myszy z wyciszonym genem STAT6 obserwowano po indukcji alergii zmniejszony stan zapalny i poziom eozynofili oraz niewielką nadreaktywność oskrzeli lub jej brak, co wskazuje na istotną rolę STAT6 w rozwoju chorób alergicznych [9].

Warianty genetyczne w STAT6

Istnieje wiele doniesień odnośnie istotnej roli wariantów genetycznych w genie STAT6 i ich wpływie na rozwój chorób atopowych. Niektóre z nich to poważne mutacje, w efekcie których obserwuje się wczesny wiek zachorowania na choroby alergiczne, gorszy przebieg i brak odpowiedzi na leczenie.

Weidinger i wsp. ocenili asocjację 6 polimorfizmów typu SNP zlokalizowanych w genie STAT6 z poziomem IgE w surowicy i chorobami atopowymi w kohorcie 1407 dorosłych [10]. Tylko jeden z nich, zlokalizowany w intronie 2 (rs324011) wykazał istotny związek z całkowitym poziomem IgE. Z kolei badania na niewielkiej populacji dzieci chorych na atopowe zapale-



Dr n. med.
Beata Narożna

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Pracowni:
Prof. dr hab. n. med.
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Dr hab. n. med.
Irena Wojsyk-Banaszak

Słowa kluczowe:
regulacja układu odpornościowego, polimorfizmy, atopowe zapalenie skóry, astma alergiczna

Key words:
immune regulation, polymorphisms, atopic dermatitis, allergic asthma

nie skóry (AZS) w Arabii Saudyjskiej wykazały asocjację wariantu G2964A z chorobą i podwyższonym stężeniem IgE i brak różnic w stężeniu IL-4 w surowicy pomiędzy grupą osób chorych i zdrowych [11]. Wariant ten wykazał również powiązanie z chorobami alergicznymi w populacji japońskiej [12]. Ponadto, dwa polimorfizmy w STAT6 (rs324015 i rs1059513) wykazały związek z alergią pokarmową na orzeszki ziemne i białka mleka krowiego i podwyższonym poziomem IgE. Analizy in silico sugerują, iż prawdopodobnym mechanizmem sprawczym jest nadmierna ekspresja STAT6 [13].

Dwa badania zidentyfikowały rzadkie mutacje zmiany sensu w genie STAT6. W pierwszym z nich, w przypadku mutacji p.D419N, badania modelowe wykazały, iż aktywność transkrypcyjna STAT6 jest wyjściowo znacząco wysoka, bez dodatkowej stymulacji IL-4 [14]. W hodowli komórek Th2 pacjenta nie zaobserwowano natomiast nadmiernej fosforylacji STAT6 bez zastosowania IL-4, ale po stymulacji tą interleukiną fosforylacja była znacznie wyższa niż u osób zdrowych. W mysim modelu tej mutacji potwierdzono wystąpienie silnego stanu zapalnego skóry wraz z infiltracją eozynofiliów, a także podwyższone stężenie cytokin Th2 i przeciwciał IgE. Drugie badanie zidentyfikowało z kolei mutację w domenie wiążącej DNA genu STAT6 (p.E372K), której rezultatem była ciężka postać atopowego zapalenia skóry, eozynofilia i podwyższone IgE z przewagą odpowiedzi typu Th2 nad Th1 i Th17 [15]. Mutacja ta spowodowała zwiększoną aktywność fosforylacji STAT6 bez i z aktywacją dodatkowych cytokin.

Leczenie inhibitorem JAK, ruxolitinem, poprawiło stan kliniczny pacjenta poprzez wyciszenie nadreaktywnej odpowiedzi STAT6 na IL-4 i eozynofilię oraz przywrócenie równowagi Th1/Th2.

Najnowsze badania zidentyfikowały u 16 osób dziedziczny autosomalnie dominujący fenotyp alergicznej dysregulacji układu immunologicznego o wczesnym początku wraz z opornym na leczenie atopowym zapaleniem skóry, eozynofilią, astmą, alergią pokarmową i podwyższonym IgE w surowicy [16]. Jest on spowodowany rzadkimi monoallelicznymi wariantami nabycia funkcji w genie STAT6 (p.E382, p.D419, p.D519, p.K595, p.P643), których efektem jest zwiększona aktywność STAT6 i przewaga odpowiedzi Th2.

U pacjentów zastosowano terapię dupilumabem (przeciwciało przeciw IL-4Ra) oraz tofacitinibem i ruxolitinem (inhibitory JAK), z czego tylko te dwa pierwsze poprawiły stan kliniczny osób chorych.

Pozostałe białka STAT

Białko STAT1 bierze udział w procesach wzrostu komórek, apoptozie i onkosupresji, STAT2 reguluje sygnalizację przeciwwirusową i antyproliferacyjną, STAT4 jest istotny we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej; z kolei STAT3 i STAT5 odpowiedzialne są za cykl komórkowy i zapobieganie apoptozie [2, 17, 18].

W badaniu Chiba i wsp. 2009 wykryto, iż podanie IL-4 i IL-13 w hodowli ludzkich komórek mięśni gładkich dróg oddechowych powoduje aktywację fosforylacji STAT1, ale nie STAT3, sugerując istotny wpływ tej pierwszej na rozwój nadreaktywności oskrzeli. [19] W modelu zwierzęcym alergicznego nieżytu nosa przy braku genu STAT1 u myszy zaobserwowano w odpowiedzi na alergen zmniejszoną liczbę eozynofiliów i liczbę przeciwciał IgE, a także słabszą ekspresję cytokin Th2 w limfocytach [20].

Polimorfizm (rs2066807) w genie STAT2 wykazał związek ze zwiększoną predyspozycją zachorowania na astmę i brak związku z parametrami czynnościowymi płuc, co sugeruje iż nie ma wpływu modyfikującego na przebieg choroby [21].

U pacjentów z autosomalnie dominującym zespołem hiper-IgE, u którego podłoża leży mutacja w genie STAT3, potwierdzono istotnie radsze występowanie alergii pokarmowych i wstrząsu anafilaktycznego niż u pacjentów z AZS bez tej mutacji [22]. Trzy polimorfizmy wykazały także asocjację tego białka z wartością parametru FEV1 w badaniach kohortowych dorosłych i dzieci chorych na astmę [23]. Z kolei wyciszenie STAT3 w komórkach tucznych spowodowało pogorszenie sygnalizacji FcεRI (związanej z aktywacją komórek tucznych i bazofili oraz prezentacji antygenów za pośrednictwem IgE) i słabszą degranulację mastocytów.

W pracy Behera i wsp. zauważono, iż osoby z alergią mają niski poziom interferonu gamma (IFN-γ), cytokiny Th1, która obniża odpowiedź typu Th2 [24]. Na mysim modelu stanu zapalnego i nadreaktywności dróg oddechowych wykorzystano rekombinowany adenowirus do zwiększenia stężenia IFN. Myszy uczulone poddane terapii miały niższy poziom IL-4, IL-5 i eozynofilię, niższe stężenie IgE w surowicy oraz słabszą nadreaktywność oskrzeli w odpowiedzi na metacholinę w porównaniu do myszy nieleczonych. Efekt działania IFN-γ był zależny od IL-12 oraz STAT4, gdyż myszy, którym podano dodatkowo te cytokiny, wykazały gorszą odpowiedź na terapię IFN-γ.

Badania GWAS wykazały związek między występowaniem astmy ciężkiej, a regionem 17q21, w którym zlokalizowane są geny STAT3 i STAT5a [25]. W pracy Saedfar i wsp. zbadano poziom ekspresji STAT3 i STAT5a w krwi od pacjentów z ciężką astmą oporną na leczenie, astmą umiarkowaną i osób zdrowych. STAT5a wykazał niższą ekspresję u pacjentów z astmą umiarkowaną w porównaniu do grupy kontrolnej i najniższą u osób z astmą ciężką. Burnham i wsp. potwierdzili, iż IL5 powoduje inhibicję fosforylacji STAT3 i STAT5 w eozynofiliach osób z atopią [26]. Co ciekawe, ścieżka sygnałowa IL-33 staje się niewrażliwa na kortykosteroidy w badaniach in vitro i in vivo w obecności TSLP i innych cytokin aktywujących STAT5, natomiast podanie inhibitorów TSLP lub STAT5 odwraca ten proces.

Dalsze badania autorów wykazały, iż pimozyd, lek przeciwpsychotyczny, jest również potencjalnym inhibitorem STAT5 i zastosowanie go w niskich dawkach w hodowli komórkowej (1 μM) i u myszy

(1 mg/kg dziennie) wykazało synergistyczne działanie z kortykosteroidami, a więc może być skutecznym lekiem uzupełniającym w leczeniu astmy ciężkiej odpornej na sterydy [27].

Perspektywy

Podsumowując, rodzina białek STAT ma istotny wpływ na rozwój i przebieg chorób alergicznych poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej. Szczególnie istotną rolę wydaje się pełnić tutaj białko STAT6, którego aktywatorami są cytokiny pro-zapalne IL-4 i IL-13.

Należy zwrócić uwagę na pacjentów z bardzo ciężką postacią choroby atopowej o wczesnym

początku, nieodpowiadającej na leczenie, gdyż mogą być u nich obecne rzadkie mutacje genetycznych w genie STAT6, co wymaga dokładniejszej diagnostyki i wdrożenia leczenia spersonalizowanego.

Konieczne wydaje się też przeprowadzenie dalszych badań dotyczących białek STAT oraz badań klinicznych nad wykorzystaniem przeciwciał takich jak dupilumab, tofacitinib, ruxolitinib oraz innych substancji w leczeniu ciężkich postaci chorób alergicznych charakteryzujących się wysoką ekspresją IL-4 i białek STAT, gdyż dotychczasowe doniesienia wskazują, iż mogą one stanowić skuteczne strategie terapeutyczne.

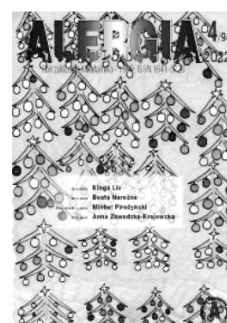
Prace nadesłano
13.03.2024
Zaakceptowano do
druku 08.04.2024

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Akira, S., Functional roles of STAT family proteins: lessons from knockout mice. *Stem Cells*, 1999. 17(3): p. 138-46. 2. Bromberg, J. and J.E. Darnell, Jr., The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene*, 2000. 19(21): p. 2468-73. 3. Walford, H.H. and T.A. Doherty, STAT6 and lung inflammation. *JAKSTAT*, 2013. 2(4): p. e25301. 4. Heinzmann, A., et al., Studies on linkage and association of atopy with the chromosomal region 12q13-24. *Clin Exp Allergy*, 2000. 30(11): p. 1555-61. 5. Takeda, K., et al., Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature*, 1996. 380(6575): p. 627-30. 6. Shimoda, K., et al., Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene. *Nature*, 1996. 380(6575): p. 630-3. 7. Kaplan, M.H., et al., Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity*, 1996. 4(3): p. 313-9. 8. Akimoto, T., et al., Abrogation of bronchial eosinophilic inflammation and airway hyperreactivity in signal transducers and activators of transcription (STAT)6-deficient mice. *J Exp Med*, 1998. 187(9): p. 1537-42. 9. Kuperman, D., et al., Signal transducer and activator of transcription factor 6 (Stat6)-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production. *J Exp Med*, 1998. 187(6): p. 939-48. 10. Weidinger, S., et al., Association of a STAT 6 haplotype with elevated serum IgE levels in a population based cohort of white adults. *J Med Genet*, 2004. 41(9): p. 658-63. 11. Hussein, Y.M., et al., Gene Polymorphism of Interleukin-4, Interleukin-4 Receptor and STAT6 in Children with Atopic Dermatitis in Taif, Saudi Arabia. *Immunol Invest*, 2016. 45(3): p. 223-34. 12. Tamura, K., et al., Linkage and association studies of STAT6 gene polymorphisms and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003. 131(1): p. 33-8. 13. van Ginkel, C.D., et al., Association of STAT6 gene variants with food allergy diagnosed by double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy*, 2018. 73(6): p. 1337-1341. 14. Takeuchi, I., et al., STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 2023. 151(5): p. 1402-1409 e6. 15. Baris, S., et al., Severe allergic dysregulation due to a gain of function mutation in the transcription factor STAT6. *J Allergy Clin Immunol*, 2023. 152(1): p. 182-194 e7. 16. Sharma, M., et al., Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med*, 2023. 220(5). 17. Yang, C., et al., STAT4: an immunoregulator contributing to diverse human diseases. *Int J Biol Sci*, 2020. 16(9): p. 1575-1585. 18. Steen, H.C. and A.M. Gamero, STAT2 phosphorylation and signaling. *JAKSTAT*, 2013. 2(4): p. e25790. 19. Chiba, Y., M. Todoroki, and M. Misawa, Activation of signal transducer and activator of transcription factor 1 by interleukins-13 and -4 in cultured human bronchial smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res*, 2009. 45(6): p. 279-88. 20. Hattori, H., et al., STAT1 is involved in the pathogenesis of murine allergic rhinitis. *Am J Rhinol*, 2007. 21(2): p. 241-7. 21. Hsieh, Y.Y., et al., STAT2* C related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma. *Int J Biol Sci*, 2009. 5(1): p. 74-81. 22. Siegel, A.M., et al., Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 132(6): p. 1388-96. 23. Litonjua, A.A., et al., Polymorphisms in signal transducer and activator of transcription 3 and lung function in asthma. *Respir Res*, 2005. 6(1): p. 52. 24. Behera, A.K., et al., Adenovirus-mediated interferon gamma gene therapy for allergic asthma: involvement of interleukin 12 and STAT4 signaling. *Hum Gene Ther*, 2002. 13(14): p. 1697-709. 25. Jones, B.L. and L.J. Rosenwasser, Linkage and Genetic Association in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016. 36(3): p. 439-47. 26. Burnham, M.E., et al., Human airway eosinophils exhibit preferential reduction in STAT signaling capacity and increased CISH expression. *J Immunol*, 2013. 191(6): p. 2900-6. 27. Kabata, H., et al., Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun*, 2013. 4: p. 2675.

ALERGIA

START WYDAWNICTWO ▾ ARTYKUŁY ▾ SZUKAJ



Szukaj nas pod adresem:
www.alergia.org.pl