

# Rola genu GSDMB w chorobach alergicznych

The role of GSDMB gene in allergic diseases

## SUMMARY

GSDMB gene, located on chromosome 17q21, encodes the protein gasdermin B, which belongs to the family of gasdermin proteins responsible for pyroptosis in epithelial cells. Studies show that it is associated with immune and inflammatory mechanisms that play a significant role in the development of asthma. This paper analyzes the role of the GSDMB protein in the context of allergic diseases.

Gen GSDMB, zlokalizowany w chromosomie 17q21, koduje białko gazderminę B, należącą do rodziny białek gazdermin, odpowiedzialnych za procesy piroptozy w komórkach nabłonka. Badania pokazują, iż jest on związany z mechanizmami odpornościowymi i zapalnymi, które odgrywają istotną rolę w rozwoju astmy. Niniejsza praca analizuje rolę białka GSDMB w kontekście chorób alergicznych.

Narożna B.: Rola genu GSDMB w chorobach alergicznych. *Alergia*, 2024, 2; 19-21

Gen GSDMB kodujący gazderminę B (ang. gasdermin B) zlokalizowany jest w chromosomie 17 (17q21). Rodzina białek gazdermin składa się z sześciu białek: GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME i GSDMF [1]. Region 17q21 już w 2007 roku wykazał silne sprzężenie genetyczne z astmą w badaniach GWAS (ang. genome wide association study), potwierdzone wielokrotnie w latach późniejszych przez innych naukowców [2-4]. Zlokalizowane w nim są, oprócz GSDMB, geny ORMDL3, IKZF3 oraz ZPBP2; każdy z nich indywidualnie, jak i wszystkie razem, są istotnymi czynnikami genetycznymi, które predysponują do rozwoju astmy.

## Mechanizm molekularny

GSDMB bierze udział w piroptozie, czyli procesie zaprogramowanej śmierci komórek, wywoływanej głównie przez infekcje mikrobiologiczne i stres komórkowy [5]. Podczas piroptozy białka gazdermin tworzą w błonie komórkowej pory, co powoduje lizę komórek i uwolnienie cytokin pro-zapalnych, w rezultacie eliminując zainfekowane komórki i wzbudzając odpowiedź obronną układu immunologicznego.

**Chociaż dokładna rola piroptozy w chorobach układu oddechowego nie została do końca wyjaśniona, to badania pokazują, iż zaburzenia w tym procesie mogą przyczyniać się do przewlekłego stanu zapalnego, będącego podstawą patogenezy astmy i alergii [6, 7].**

## Funkcja GSDMB

Analizy immunohistochemiczne preparatów płuc wykazały, iż GSDMB ulega głównie ekspresji

w nabłonku dróg oddechowych, a ekspresja ta jest też zdecydowanie wyższa u osób chorych na astmę (w szczególności u osób z astmą ciężką) w porównaniu do osób zdrowych [8].

Nadekspresja izoformy 1 GSDMB w pierwotnej hodowli komórek nabłonka dróg oddechowych spowodowała podwyższenie ekspresji transkryptów białek odpowiedzialnych za remodeling dróg oddechowych, tj. transformującego czynnika wzrostu beta1 (TGF- $\beta$ 1), 5-lipooksygenazy (5-LO) i metaloproteinazy 9 (MMP9); białek szoku cieplnego HSP60 i HSP70 oraz chemokin: CXCL6 (ang. C-X-C motif chemokine ligand 6), CXCL17, CCL26 (ang. C-C motif chemokine ligand 26) i CCL28. Ponadto, komórki nabłonka dróg oddechowych, które inkubowano z ekstraktem alergenu roztozcy kurzu domowego wykazały zwiększoną ekspresję mRNA GSDMB w porównaniu do kontroli.

Badania in vitro wykazały, iż izoforma 1 GSDMB występuje wyłącznie w jądrze komórkowym. Analizy bioinformatyczne wykluczyły jednak, aby białko to było czynnikiem transkrypcyjnym; jego prawdopodobna funkcja to ko-aktywator lub wzmacniacz transkrypcji.

W modelu zwierzęcym z nadekspresją GSDMB nie zaobserwowano różnic w budowie czy wielkości płuc w porównaniu do myszy kontrolnych. Zauważono natomiast istotny wzrost reaktywności i zwłóknienia dróg oddechowych, przy jednoczesnym braku stanu zapalnego. Co ciekawe, ekspresja genów TGF $\beta$ -1, 5-LO i MMP9 była jednak znacząco wyższa u myszy transgenicznych niż u osobników zdrowych. Na modelu zwierzęcym nadekspresji GSDMB sprawdzono także efekt nadwrażliwości na alergen roztozcy kurzu domowego i wykazano zwiększoną liczbę eozynofili i komórek



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:**  
astma, polimorfizm, infekcja wirusowa, interferon

**Key words:**  
asthma, polymorphism, virus infection, interferon

CD4+, co wpłynęło na zwiększenie reaktywności dróg oskrzelowych, a także podwyższone stężenie cytokin szlaku Th2 i obecność stanu zapalnego. Ponadto, u myszy transgenicznych zauważono również wyższy poziom przeciwciał IgE, przerost mięśni oskrzeli i obecność zwłóknienia, prawdopodobnie spowodowane pośrednim wpływem GSDMB na nadekspresję genów ze szlaków TGF- $\beta$ 1 i 5-LO.

### Związek z astmą i chorobami alergicznymi

Choroby alergiczne mają złożone podłoże genetyczne i środowiskowe. Badania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) pomagają zrozumieć mechanizmy będące podstawą choroby oraz wyjaśniają, dlaczego niektóre osoby są bardziej podatne na rozwój choroby niż inne.

Meta-analiza 13 artykułów z 2015 roku, obejmująca niemalże 7 tysięcy pacjentów z astmą i 9 tysięcy osób zdrowych wykazała, iż polimorfizm rs7216389 w genie GSDMB, (zlokalizowany w intronie) jest powiązany z astmą, zarówno pozytywnie, jak i negatywnie [9]. Pozytywną asocjację zaobserwowano m.in. w grupie badanej Portorykańczyków i Kostorykańskich Latynosów, z kolei negatywną w populacjach Afroamerykanów, Meksykańczyków i osób rasy białej [3, 10]. Późniejsze badania wykazały związek tego polimorfizmu z rozwojem chorób alergicznych również w innych populacjach. U Jordańczyków zaobserwowano asocjację z predyspozycją zachorowania na astmę dziecięcą i alergiczny nieżyt nosa, u Pakistańczyków z astmą jedynie dla kobiet, w populacji Japończyków z astmą dziecięcą i astmą dorosłych, w grupie kaukaskiej zaś z wystąpieniem zaostrzeń astmy, a u Rosjan z ogólnym występowaniem chorób alergicznych [11-16]. W populacji Europejczyków zaobserwowano również związek tego SNP oraz rs2290400 ze wczesnym występowaniem świszczącego oddechu [17]. Z kolei u osób dorosłych chorych na astmę zaobserwowano asocjację polimorfizmu rs7216389 z większymi stężeniami FeNO i podwyższonym poziomem eozynofilii w krwi obwodowej [18]. Co ciekawe, wykazano również, iż jeśli u dzieci z genotypem TT (będącym czynnikiem ryzyka wystąpienia astmy) nastąpi ekspozycja na alergeny kota, to ryzyko zachorowania istotnie maleje, podczas gdy u osób z genotypem CC pozostaje ono bez zmian [19]. Ponadto, u dzieci z allelem T tego polimorfizmu zaobserwowano istotnie zwiększone ryzyko zachorowania na astmę w przypadku ekspozycji na pleśń [20].

W badaniach farmakogenetycznych zauważono również, iż polimorfizm ten jest istotnie związany z częstotliwością wizyt i hospitalizacji związanych z astmą oraz częstszym używaniem doustnych i donosowych glikokortykosteroidów [21]. Inne badania wykazały również związek tego wariantu z mniejszym stężeniem ceramidów i we krwi oraz gorszą syntezą sfingolipidów u dzieci z astmą w porównaniu do osób zdrowych [22].

**Dodatkowo, polimorfizm ten wykazuje interakcję z czynnikami środowiskowymi: w badaniach prospektywnych noworodków (z wizytą kontrol-**

**ną do 7 r.ż.) narażonych na prenatalną ekspozycję na dym tytoniowy zauważono asocjację ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na astmę, częstszymi zaostrzeniami choroby oraz gorszymi wartościami parametrów funkcji płuc [23].**

Badania transkryptomu wykazały natomiast, iż u dzieci z wariantem ryzyka w genie rs7216389, u których w wieku przedszkolnym występuje świszczący oddech, zaobserwowano zwiększoną ekspresję GSDMB [24]. Ekspresja ta korelowała z aktywacją prozapalnej odpowiedzi typu 1 i lizy komórek spowodowanej odpowiedzią układu immunologicznego, co sugeruje, iż dzieci z wariantem ryzyka mogą być bardziej podatne na infekcje wirusowe.

Jedno z najnowszych i najważniejszych doniesień wskazuje, iż największą rolę GSDMB pełni właśnie podczas infekcji wirusowych (szlak sygnałowy MAVS-TBK1), w trakcie których indukowana jest ekspresja genów stymulowanych interferonem [25]. Sygnalizację MAVS-TBK1 inicjują cząsteczki będące sensorami RNA, tj. receptory RIG-I-podobne (ang. retinoic acid-inducible gene-I-like receptors, RLR), czyli wewnątrzkomórkowe receptory rozpoznające wirusowy RNA. Najbardziej znanymi przedstawicielami tej grupy są receptory RIG-I (ang. retinoic-acid inducible gene) i MDA5 (ang. melanoma differentiation-associated protein 5).

W badaniach in vitro zaobserwowano zwiększoną indukcję genów stymulowanych interferonem w komórkach nabłonka dróg oddechowych osób chorych na astmę niż u osób zdrowych [26, 27]. Ponadto, w modelach komórkowych zauważono także podwyższenie poziomu ekspresji GSDMB podczas infekcji komórek wirusem RSV lub transfekcji z wykorzystaniem immunostymulantu imitującego infekcję, tj. poly I:C (ang. Polyinosinic:polycytidylic acid). Liu i wsp. przeanalizowali najpierw dane transkryptomiczne pochodzące z wymazów nabłonka dróg oddechowych u osób chorych na astmę i osób zdrowych, próbując odnaleźć geny, których ekspresja byłaby zależna od ekspresji GSDMB. Badaczom udało się zidentyfikować geny związane głównie ze szlakiem sygnałowym interferonu (IFN), t.j. CCL5, OASL, ISG15, ISG20 i CXCL10. Eksperymenty in vitro na liniach komórkowych nabłonka dróg oddechowych wykazały, iż nadekspresja GSDMB podczas infekcji wirusowej indukowała sygnalizację MAVS-TBK1 i szlak sygnałowy interferonu. Co ciekawe, okazało się, iż proces ten zachodzi bez indukcji piroptozy. Z kolei wyciszenie GSDMB spowodowało zaburzoną indukcję genów przez IFN, co udowadnia, iż gen ten jest kluczowy dla sygnalizacji MAVS-TBK1 w nabłonku dróg oddechowych. Kolejne eksperymenty wykazały, iż GSDMB nie jest regulatorem sensorów RNA, takich jak MDA5 i RIG-I, jak pierwotnie podejrzewano, ale sam w sobie pełni podobną do nich funkcję, gdyż wykazał zdolność wiązania RNA, umożliwiając aktywację sygnalizacji MAVS-TBK1 i tym samym zwiększając ekspresję IFN. Ponadto, w badaniach na modelu zwierzęcym zaobserwowano, iż jest on związany z nasiloną odpowiedzią zapalną w trak-

cie infekcji wirusem RSV w okresie noworodkowym. Co istotne, myszy nie posiadają homologu genu GSDMB (jako jedyne z całej rodziny gazdermin), co zmusiło badaczy do stworzenia nowego modelu myszy transgenicznych z uwarunkowaną ekspresją ludzkiego genu, ograniczoną do nabłonka dróg oddechowych. Sugeruje to, iż sama obecność tego genu u człowieka jest związana z adaptacją ewolucyjną.

**Wypromowana w procesie ewolucji wzmocniona odpowiedź układu immunologicznego na infekcję wirusową może mieć jednak swoje minusy, gdyż prowadzi do zwiększonego stanu zapalnego w obrębie nabłonka dróg oddechowych, a w rezul-**

**tacie przyczynia się do rozwoju przewlekłych chorób układu oddechowego.**

### Podsumowanie

GSDMB pełni istotną rolę w rozwoju chorób alergicznych, poprzez regulację procesu piroptozy i aktywację układu immunologicznego oraz indukcję odpowiedzi na infekcję wirusową jako sensor RNA, czego efektem jest wzmożony stan zapalny. Analiza funkcji GSDMB może dostarczyć nowych strategii terapeutycznych związanych z modulacją odpowiedzi immunologicznej podczas infekcji wirusowych i rozwoju przewlekłych chorób układu oddechowego.

Prace nadesłano  
25.06.2024  
Zaakceptowano do  
druku 28.06.2024

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

**Piśmiennictwo:** 1. Zou, J., et al., The Versatile Gasdermin Family: Their Function and Roles in Diseases. *Front Immunol*, 2021. 12: p. 751533. 2. Moffatt, M.F., et al., Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*, 2007. 448(7152): p. 470-3. 3. Verlaan, D.J., et al., Allele-specific chromatin remodeling in the ZBP2/GSDMB/ORMDL3 locus associated with the risk of asthma and autoimmune disease. *Am J Hum Genet*, 2009. 85(3): p. 377-93. 4. Stein, M.M., et al., A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 142(3): p. 749-764 e3. 5. Stoess, C., et al., Pyroptosis and gasdermins-Emerging insights and therapeutic opportunities in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Front Cell Dev Biol*, 2023. 11: p. 1218807. 6. Liu, J., et al., Role of Pyroptosis in Respiratory Diseases and its Therapeutic Potential. *J Inflamm Res*, 2022. 15: p. 2033-2050. 7. Liu, L., et al., Programmed Cell Death in Asthma: Apoptosis, Autophagy, Pyroptosis, and Necroptosis. *J Inflamm Res*, 2023. 16: p. 2727-2754. 8. Das, S., et al., GSDMB induces an asthma phenotype characterized by increased airway responsiveness and remodeling without lung inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. 113(46): p. 13132-13137. 9. Zhao, C.N., et al., The Association of GSDMB and ORMDL3 Gene Polymorphisms With Asthma: A Meta-Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015. 7(2): p. 175-85. 10. Galanter, J., et al., ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(11): p. 1194-200. 11. Zihlif, M., et al., Association Between Gasdermin A and Gasdermin B Polymorphisms and Susceptibility to Adult and Childhood Asthma Among Jordanians. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016. 20(3): p. 143-8. 12. Zihlif, M., et al., Association between Gasdermin A, Gasdermin B Polymorphisms and Allergic Rhinitis Amongst Jordanians. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021. 21(3): p. 472-477. 13. Afzal, S., et al., Association between 17q21 variants and asthma predisposition in Pashtun population from Pakistan. *J Asthma*, 2023. 60(1): p. 63-75. 14. Kitazawa, H., et al., ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. *Allergol Int*, 2021. 70(1): p. 55-60. 15. Park, H.W. and K.G. Tantisira. Genetic Signatures of Asthma Exacerbation. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017. 9(3): p. 191-199. 16. Karunas, A.S., et al., Association of Gasdermin B Gene GSDMB Polymorphisms with Risk of Allergic Diseases. *Biochem Genet*, 2021. 59(6): p. 1527-1543. 17. Erratum: The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019. 200(7): p. 946. 18. Schwantes, E.A., et al., Elevated fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophil counts are associated with a 17q21 asthma risk allele in adult subjects. *J Asthma Allergy*, 2018. 11: p. 1-9. 19. Stokholm, J., et al., Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 141(5): p. 1598-1606. 20. Zhang, Y., et al., Household mold exposure interacts with inflammation-related genetic variants on childhood asthma: a case-control study. *BMC Pulm Med*, 2021. 21(1): p. 114. 21. Keskin, O., et al., Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy*, 2019. 9: p. 2. 22. Ono, J.G., et al., Decreased sphingolipid synthesis in children with 17q21 asthma-risk genotypes. *J Clin Invest*, 2020. 130(2): p. 921-926. 23. Sunde, R.B., et al., Prenatal tobacco exposure and risk of asthma and allergy outcomes in childhood. *Eur Respir J*, 2022. 59(2). 24. Jakwerth, C.A., et al., 17q21 Variants Disturb Mucosal Host Defense in Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024. 209(8): p. 947-959. 25. Liu, T., et al., Gasdermin B, an asthma-susceptibility gene, promotes MAVS-TBK1 signalling and airway inflammation. *Eur Respir J*, 2024. 63(5). 26. Bhakta, N.R., et al., IFN-stimulated Gene Expression, Type 2 Inflammation, and Endoplasmic Reticulum Stress in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 197(3): p. 313-324. 27. Altman, M.C., et al., Interferon response to respiratory syncytial virus by bronchial epithelium from children with asthma is inversely correlated with pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 142(2): p. 451-459.

ALERGIA

START WYDAWNICTWO ▾ ARTYKUŁY ▾ SZUKAJ



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