



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

Transkryptomika w badaniach ANN

– klucz do nowych metod leczenia

Transcriptomics in AR research – a key to new treatment methods

S U M M A R Y

Allergic rhinitis (AR) is a chronic allergic disease of the upper respiratory tract, often coexisting with asthma and other allergic conditions. Recent studies have identified five AR phenotypes based on clinical and immunological characteristics, differing in the age of symptom onset, association with asthma, and underlying immune mechanisms. Transcriptomic analysis has revealed altered gene expression related to AR, which may contribute to the development of new treatment methods, including biological therapies and immunotherapy.

.....

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest przewlekłą chorobą alergiczną górnych dróg oddechowych, często współistniejącą z astmą oraz innymi schorzeniami alergicznymi. Najnowsze badania pozwoliły na wyróżnienie pięciu fenotypów ANN na podstawie cech klinicznych i immunologicznych, które różnią się wiekiem wystąpienia objawów, związkiem z astmą oraz mechanizmami immunologicznymi. Analiza transkryptomyczna wykazała zmienioną ekspresję genów związanych z ANN, co może pomóc w opracowaniu nowych metod leczenia, w tym terapii biologicznych i immunoterapii.

Narożna B.: Transkryptomika w badaniach ANN – klucz do nowych metod leczenia. *Alergia*, 2025, 1; 4-5

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to przewlekła choroba zapalna błony śluzowej górnych dróg oddechowych spowodowana nadwrażliwością na alergen wżewne. Jest jedną z najczęstszych chorób alergiczych na świecie – dotyka około 10-40% populacji (1). Choroba ta często współwystępuje z astmą, atopowym zapaleniem skóry oraz alergiami pokarmowymi. Identyfikacja różnych fenotypów ANN i ich mechanizmów umożliwia personalizację terapii, co zwiększa skuteczność leczenia i ogranicza działania niepożądane. Ponadto, analiza kluczowych genów i szlaków sygnałowych w ANN może prowadzić do opracowania nowych leków biologicznych oraz skuteczniejszych metod immunoterapii. Niniejsza praca przedstawia najnowsze odkrycia dotyczące patofizjologii ANN.

Fenotypy ANN

Dotychczasowe badania pozwoliły na rozróżnienie kilku fenotypów ANN na podstawie cech klinicznych i immunologicznych. Klasyczne fenotypy klasyfikowane są w zależności od sezonowości choroby: fenotyp sezonowy, tzw. katar sienny wywołany przez pyłki roślin, fenotyp całoroczny spowodowany alergenami roztoczy kurzu domowego, pleśni czy sierści zwierząt oraz fenotyp mieszany (nadwrażliwość na pyłki jak i alergen całoroczny). Klasyfikacja ARIA wyróżnia fenotypy według czasu trwania objawów (okresowy lub przewlekły) oraz ich nasilenia (łagodny lub umiarkowany/ciężki) (2). Ponadto, ANN może mieć podłoże atopowe (podwyższone IgE, dodatnie testy skórne) lub nieatopowe.

Ostatnie badania kohortowe w połączeniu z analizą transkryptomyczną i bioinformatyczną pozwoli-

ły na wyodrębnienie pięciu szczegółowych fenotypów u dzieci (3).

Fenotyp wczesnego początku występował u 8,4% badanej populacji i charakteryzował się cięższym przebiegiem choroby w porównaniu do innych fenotypów. Nadwrażliwość na alergen pokarmowe obserwowano już w 1 roku życia, a na alergen wżewne w 3 roku. Fenotyp wykazał także związek z częstszym występowaniem astmy, ale bez nadreaktywności oskrzeli.

Fenotyp późnego początku dotyczył 19,9% pacjentów. Nadwrażliwość na alergen pokarmowe pojawia się w pierwszych trzech latach życia, a na alergen wżewne od 7 roku. Fenotyp powiązany jest ze zwiększonym występowaniem astmy z nadreaktywnością oskrzeli. Co ciekawe, w obydwu tych fenotypach zaobserwowano, że nadwrażliwość na alergen pokarmowe ustępuje po 3 roku życia.

Fenotyp bardzo późnego początku zaobserwowano u 17,8% pacjentów. Nadwrażliwość na alergen pokarmowe rozwija się po 3 roku życia, a na alergen wżewne między 7 a 9 rokiem życia. Fenotyp również wiąże się z częstszym występowaniem astmy z nadreaktywnością oskrzeli.

Fenotyp pośredni przejściowy występował u 10,5% dzieci. Nadwrażliwość na alergen wżewne występuje jedynie około 7 roku życia, a objawy ANN ustępują w wieku 11-12 lat.

Fenotyp braku ANN lub niewielka częstość zachorowania dotyczyła 43,4% dzieci bez wyraźnych objawów choroby.

Co najważniejsze, analiza transkryptomyczna wykazała, iż fenotyp wczesnego początku związany jest z odpo-

Słowa kluczowe:

nadreaktywność oskrzeli, remodeling, stan zapalny

Key words:

bronchial hyperresponsiveness, remodelling, inflammation

wiedzą immunologiczną na infekcje wirusowe i bakteryjne, a fenotyp późny ANN z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów T. Autorzy pracy sugerują, iż mimo podobnych objawów klinicznych, mechanizmy immunologiczne tych fenotypów są odmienne. Wczesny związany jest z podatnością na zakażenia wirusowe, a późny ANN obejmuje atopowy typ z nadreaktywnością oskrzeli, mediowany przez stan zapalny zależny od limfocytów Th2.

Badania transkryptomu potwierdziły zmienioną ekspresję wielu genów związanych z alergią i odpowiedzią immunologiczną w fenotypach wczesnym i późnym, np. ALOX15, SIGLEC8 i IL5-RA. ALOX15 ulega silnej ekspresji w komórkach nabłonka dróg oddechowych, gdzie katalizuje przemianę kwasu arachidonowego do 15-hydroksyeikozatetraenowego (4). Jego ekspresja jest dodatkowo indukowana przez IL-4 i IL-13, prowadząc do aktywacji szlaków sygnałowych prowadzących do stanu zapalnego w drogach oddechowych. Z kolei SIGLEC8 to receptor hamujący, odpowiedzialny za regulację odpowiedzi komórek tucznych zależnych od IgE (5). Natomiast gen IL-5RA koduje podjednostkę receptora dla IL-5, która promuje różnicowanie i aktywację eozynofili, wpływając na stan zapalny w alergii (6).

Badaczom udało się również zidentyfikować geny, których ekspresja jest specyficzna dla poszczególnych fenotypów. Dla fenotypu wczesnego był to gen CTNNB1, kodujący β -kateninę, a dla fenotypu późnego LGALS1, kodującego galektynę-1 (7). Co istotne, geny te nie były wcześniej powiązane z alergią – ich rola badana była głównie w kontekście nowotworów.

CTNNB1 odgrywa kluczową rolę w progresji nowotworów poprzez aktywację szlaku Wnt (8). Mutacje w tym genie są związane z rozwojem zaburzeń neurologicznych poprzez zakłócenie plastyczności synaptycznej i apoptozy neuronów (9). Szlak Wnt odgrywa ważną rolę w regulacji odpowiedzi alergicznych w płucach poprzez wpływ na migrację komórek dendrytycznych i aktywację limfocytów T, a inhibicja tego szlaku zmniejsza nadreaktywność dróg oddechowych i poziomy niektórych mediatorów zapalnych (10, 11).

Z kolei **LGALS1** dotychczas analizowano w raku jamy ustnej, gdzie wyciszenie tego genu obniża migrację i inwazję komórkową, co może promować przerzuty poprzez aktywację szlaków sygnałowych, takich jak p38 MAPK (ang. mitogen-activated protein kinase) oraz przejście epitelialno-mezenchymalne (ang. epithelial-mesenchymal transition, EMT). Ponadto, w ostrej białaczce szpikowej LGALS1 aktywuje szlaki sygnalizacji RAS i p53 (12, 13). Szlak EMT odgrywa kluczową rolę w remodelingu dróg oddechowych w astmie (14). Natomiast p38 MAPK jest aktywowany przez różne czynniki środowiskowe, w tym alergeny, co prowadzi do wzrostu ekspresji prozapalnych cytokin, chemokin i czynników fibrogennych, przyczyniając się do przewlekłego stanu zapalnego i przebudowy oskrzeli (15, 16). Sygnalizacja RAS pełni istotną funkcję w mechanizmach alergicznych, wpływając na aktywność komórek tucznych i limfocytów T (17, 18). Z kolei szlak p53 uczestniczy w regulacji odpowiedzi immunologicznej poprzez modulację proliferacji limfocytów T (19).

Badacze zaobserwowali także, że u pacjentów z fenotypem wczesnym występuje obniżona ekspresja genów stymulowanych przez interferon (IFN), m.in. RSAD2 i OAS3, w porównaniu do pacjentów z fenotypem późnym. Autorzy sugerują, że przeciwwirusowa funkcja IFN może tłumaczyć wcześniejsze pojawienie się objawów oraz ich utrzymywanie się do wieku szkolnego w ANN o wczesnym początku (20). Natomiast w fenotypie późnym istotnym mechanizmem patofizjologicznym jest dysregulacja odpowiedzi immunologicznej limfocytów T przy jednoczesnej prawidłowej regulacji genów stymulowanych przez IFN.

W korelacji ekspresji genów z parametrami klinicznymi badacze wykazali związek genu LYST z poziomem FeNO oraz genu PSMB6 z eozynofilami u pacjentów z fenotypem wczesnym. LYST, zaangażowany w odpowiedź przeciwwirusową, wykazywał dodatnią korelację z aktywnością komórek NK, odgrywających kluczową rolę w zakażeniach wirusowych. Z kolei PSMB6 prawdopodobnie hamuje szlak Akt, który – jak wykazano w modelach mysich ANN – jest powiązany z eozynofilami (21, 22).

Unikalne sygnatury genowe

W innym badaniu, analiza danych transkryptomicznych pochodzących z kilku badań kohortowych pozwoliła na identyfikację zmienionego profilu ekspresji genów u pacjentów z ANN w porównaniu do osób zdrowych (23). Zmiany te obejmowały m.in. IL1RL1, CD274, CD44 oraz KLF4, które są głównie zaangażowane w odpowiedź immunologiczną. Autorzy podkreślają szczególną rolę genu KLF4, który może okazać się kluczowy dla opracowania nowych strategii terapeutycznych. Jest to czynnik transkrypcyjny, wykazujący wysoką ekspresję u pacjentów z ANN, a jego funkcja obejmuje udział w różnicowaniu komórek dendrytycznych oraz monocytów zapalnych. Dodatkowo, jego podwyższona ekspresja była skorelowana ze wzrostem ekspresji IL-1 β – prozapalnej cytokiny indukowanej przez monocyty i komórki dendrytyczne.

Z kolei w innej pracy zidentyfikowano unikalny profil ekspresji genów dla sezonowej postaci ANN (24). Wyróżniono 274 geny, których ekspresja była znacząco zmieniona w porównaniu do osób zdrowych. Analizy bioinformatyczne pozwoliły na identyfikację sieci regulacyjnej, zawierającej geny ABCA1, CD69, MIR-17-5P, CPEB4 oraz CREB. CREB jest zaangażowany w transkrypcję genów zawierających elementy odpowiedzi na cAMP, takich jak IL-2, IL-6, IL-10 i TNF- α , które są kluczowe w odpowiedziach immunologicznych (25). W szczególności, CREB wpływa na produkcję IL-13 w komórkach tucznych poprzez szlak sygnalizacyjny MEK-ERK-CREB, co jest istotne w kontekście alergii (26).

Podsumowanie

Badania nad fenotypami ANN są istotne, ponieważ umożliwiają personalizację leczenia, zwiększając jego skuteczność i minimalizując działania niepożądane. Analiza transkryptomiczna u pacjentów z ANN pozwala na identyfikację zmienionych profili ekspresji genów, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia patomechanizmów choroby i opracowania nowych strategii terapeutycznych. ■

Pracę nadesłano
25.03.2025
Zaakceptowano do
druku 14.04.2025

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