



**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

Rola genu BDNF w chorobach alergicznych – przegląd najnowszych badań

The importance of BDNF gene in allergic diseases – the review of recent studies

S U M M A R Y

Previous studies showed that allergic inflammation develops as a result of dysregulated function of nervous system and structural changes in the airways (in asthma and allergic rhinitis) or skin (atopic dermatitis). Important mediators in these neuroimmune interactions are neurotrophins. The most extensively studied neurotrophin in allergic diseases is brain derived neurotrophic factor (BDNF). The regulation of BDNF gene expression is complex and associated with polymorphic variants present in its sequence. The most widely analysed was functional Val66Met (rs6265) polymorphism. In this paper, the most recent studies regarding BDNF gene in allergies have been described.

W dotychczasowych badaniach wykazano, że zapalenie alergiczne rozwija się wskutek zaburzonego działania układu nerwowego i zmian strukturalnych w obrębie dróg oddechowych w astmie i alergicznym nieżycie nosa lub skóry w atopowym zapaleniu skóry. Do istotnych mediatorów interakcji neuroimmunologicznych należą neurotrofiny, wśród których najszerzej badaną neurotrofiną w chorobach alergicznych był neurotroficzny czynnik mózgowopochodny (BDNF). Ekspresja genu BDNF podlega złożonej regulacji i jest powiązana z polimorfizmami w sekwencji genu, z których najczęściej opisywany jest funkcjonalny polimorfizm Val66Met (rs6265). W niniejszej pracy przedstawiono przegląd najnowszych doniesień dotyczących genu BDNF w chorobach alergicznych.

Szczepankiewicz A.: Rola genu BDNF w chorobach alergicznych – przegląd najnowszych badań. *Alergia*, 2016, 4: 34-35

Zrozumienie podłoża chorób alergicznych jest od lat przedmiotem licznych badań klinicznych i eksperymentalnych. Obecnie wiadomo, że za regulację odpowiedzi zapalnej odpowiadają nie tylko komórki odpornościowe zlokalizowane w obrębie zmienionych chorobowo tkanek czy narządów, ale również neurony i komórki strukturalne.

W związku z tym zapalenie alergiczne rozwija się wskutek zaburzonego działania układu nerwowego i zmian strukturalnych w obrębie dróg oddechowych (w przypadku astmy oskrzelowej i alergicznego nieżyty nosa) lub skóry (w przypadku atopowego zapalenia skóry).

Do istotnych mediatorów interakcji neuroimmunologicznych należą neurotrofiny, które są zdolne do aktywacji zarówno neuronów, jak i komórek strukturalnych (komórki nabłonka oddechowego i keratynocyty) i odpornościowych (eozynofile, limfocyty, komórki tuczne), a same komórki mogą uwalniać mediatory wchodzące w bezpośrednie interakcje z zakończeniami nerwowymi w drogach oddechowych i skórze. Procesy zapalenia neurogenne odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób alergicznych takich jak astma, alergiczny nieżyt nosa oraz atopowe zapalenie skóry.

Do neurotrofin należą: czynnik wzrostu nerwów (NGF), neurotroficzny czynnik mózgowopochodny (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) i neurotrofina 4 (NT-4).

Dotąd najszerzej badanym czynnikiem neurotrofowym w kontekście chorób alergicznych był BDNF, który z uwagi na rolę w patogenezie chorób dróg oddechowych był szczególnie szeroko analizowany w astmie [1-3].

Gen BDNF

Gen *BDNF* jest zlokalizowany na chromosomie 11 w regionie 11p14.1 i posiada kilkanaście różnych miejsc promotorowych, co pozwala na złożoną regulację jego ekspresji na różnych etapach procesu transkrypcji (alternatywny splicing). Gen składa się z 12 eksonów niekodujących i 1 eksonu kodującego (ekson IX), a w efekcie translacji mogą powstać 3 różne izoformy białka (prekursor, forma dojrzała i skrócona) [4]. Na ekspresję BDNF tkankowo-specyficzną i zależną od aktualnego stanu fizjologicznego tkanek lub narządów wpływają ponadto mechanizmy regulacji epigenetycznej takie jak modyfikacje histonów czy metylacja sekwencji DNA, które dodatkowo komplikują złożoną regulację ekspresji BDNF [5, 6]. BDNF jest syntetyzowany w siateczce śródplazmatycznej jako białko prekursorowe (pre-pro-BDNF), które po odcięciu peptydu sygnałowego jest transportowane do aparatu Golgiego i tam podlega procesowi sortowania do właściwych pęcherzyków i dojrzewania za pomocą odpowiednich endoproteaz lub konwertaz. W związku z tym BDNF może być wydzielany poza komórkę w postaci dojrzałego białka lub pro-BDNF, które podlega dojrzewaniu zewnątrzkomórkowemu z udziałem czynników zewnątrzkomórkowych (np. metaloproteinaz). Swoje działanie biologiczne BDNF wywiera po połączeniu ze swoistym receptorem TrkB (gen *NTRK2*), stymulując aktywację i przeżycie komórek [7, 8], natomiast izoforma pro-BDNF wiąże się z receptorem p75NTR promując procesy apoptozy [9, 10].

Słowa kluczowe:

alergiczny nieżyt nosa, astma, atopowe zapalenie skóry, gen, neurotrofina

Key words:

allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, gene, neurotrophin



W genie BDNF zidentyfikowano wiele polimorfizmów, które wykazały związek z występowaniem chorób alergicznych, w tym astmy. Do tej pory najwięcej badań poświęcono polimorfizmowi funkcjonalnemu Val66Met (rs6265), który prowadzi do zmiany w sekwencji aminokwasowej (waliny na metioninę) w obrębie pro-BDNF. Wykazano, że polimorfizm ten wpływa na ekspresję i sekrecję dojrzałego białka BDNF, ponieważ znajduje się w regionie tworzącym domenę, która odpowiada za ukierunkowanie (sortowanie) białka do odpowiednich pęcherzyków wydzielniczych i eksport poza komórkę [11-13].

Polimorfizm ten wykazuje bardzo duże zróżnicowanie w zależności od badanej grupy etnicznej, a nawet w obrębie samej populacji europejskiej. W populacjach słowiańskich częstość rzadkiego allelu oszacowano na 3,5-5% [14, 15]. We wcześniejszych badaniach wykazano, że wariant genu z metioniną zmniejsza oddziaływanie z białkami sortującymi w pęcherzykach wydzielniczych aparatu Golgiego prowadząc do zmniejszonej sekrecji BDNF [11].

Wariant genu z metioniną opisuje się częściej u pacjentów z astmą niż u osób zdrowych [16, 17].

BDNF w astmie

Pomimo licznych badań dotyczących polimorfizmu genu *BDNF* w astmie uzyskano niejednoznaczne wyniki, co zaowocowało wznowieniem badań dotyczących tego genu w ostatnich kilku latach.

Ze względu na duże rozbieżności między wynikami badań asocjacyjnych dla różnych populacji badanych, wskazujących z jednej strony na istotną rolę tego polimorfizmu w patogenezie astmy [16, 17], a z drugiej na brak związku z chorobą [15, 18-20], Xie i wsp. przeprowadzili badanie typu metaanalizy dotyczącej polimorfizmu Val/Met w genie BDNF [21]. W badaniu tym potwierdzono wpływ polimorfizmu Val/Met na modyfikację ryzyka zachorowania na astmę w populacji kaukaskiej. W pracy Jesenak i wsp. [22] potwierdzono wyniki uzyskane w metaanalizie wykazując asocjację wariantu homozygotycznego AA (Met/Met) polimorfizmu funkcjonalnego Val/Met z astmą dziecięcą w populacji kaukaskiej. Udział polimorfizmu genu BDNF w astmie dziecięcej został również potwierdzony w populacji chińskiej w badaniu Wang i wsp. [23], w którym autorzy zaobserwowali asocjację 3 polimorfizmów (funkcjonalnego rs6265 oraz rs2030323 z regionu promotora i rs16917204 z regionu 3' UTR genu BDNF). Potwierdzono asocjację allelu A polimorfizmu rs6265 z astmą dziecięcą oraz wykazano silne sprzężenie tego wariantu z polimorfizmem rs16917204.

Badanie funkcjonalne genu BDNF i jego izoform [4] wykazało istotnie większe ilości dojrzałej izoformy BDNF w płwocinie pacjentów z astmą ciężką w porównaniu do grupy kontrolnej. Większe ilości BDNF były obserwowane u pacjentów z wyższymi stężeniami tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) oraz eozynofilią w płwocinie. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że IL-13 istotnie zwiększała ekspresję eksonu V1b genu BDNF w komórkach nabłonka, a ekspresja tego eksonu w nabłonku oddechowym była istotnie wyższa u osób z astmą ciężką. Wyniki sugerują, że cytokiny Th2 (np. IL-13) regulują stężenie i aktywność BDNF w astmie, zwłaszcza poprzez zwiększoną ekspresję eksonu V1b.

Dodatkowym poziomem regulacji ekspresji BDNF, i co za tym idzie, stanu zapalnego w drogach oddechowych w astmie mogą być hormony płciowe. W najnowszym badaniu Wang i wsp. [24] wykazano, że hormony płciowe, estrogen i testosteron, hamują wydzielanie (ale nie ekspresję) BDNF w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych, przy czym hormony te nie wpływają na ekspresję ani działanie receptora swoistego dla BDNF, TrkB.

Biorąc pod uwagę rolę hormonów płci w zachorowalności na astmę (różnice między płcią męską i żeńską) można przypuszczać, że BDNF pełni istotną rolę w regulacji zapalenia w drogach oddechowych, a oddziaływanie między hormonami a BDNF mogą mieć znaczenie w regulacji funkcji płuc w astmie.

BDNF w alergicznym nieżycie nosa

W najnowszym badaniu nad związkiem genu BDNF z alergicznym nieżyciem nosa (ANN) wykazano znaczącą asocjację polimorfizmu rs10767664, zlokalizowanego w intronie genu, z umiarkowaną i ciężką postacią ANN w populacji chińskiej [25]. Wykazano również, że badany polimorfizm jest silnie sprzężony z polimorfizmem funkcjonalnym Val66Met i związany ze zwiększoną sekrecją BDNF w badaniach na liniach komórkowych *in vitro*. Autorzy pracy wykazali zmniejszone wydzielanie BDNF w supernatantach komórkowych w przypadku komórek, w których ekspresji ulegał wariant genu z metioniną.

Obecność genotypu AA polimorfizmu rs10767664 była związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju postaci umiarkowanej i ciężkiej ANN, a także ze zwiększoną ekspresją mRNA i stężeniem BDNF w krwi obwodowej.

BDNF w atopowym zapaleniu skóry

W najnowszym badaniu dotyczącym związku BDNF z atopowym zapaleniem skóry (AZS) wykazano, że dzieci chorujące na AZS miały podwyższone stężenie BDNF w surowicy w porównaniu do dzieci zdrowych, które korelowało ze stopniem ciężkości choroby wg SCORAD oraz stężeniem białka ECP [26].

Badacze wskazali na korelację stężenia BDNF ze stopniem ciężkości AZS, szczególnie dla podtypu zewnątrzpo pochodnego, związanego z IgE.

Z uwagi na rolę eozynofili w wydzielaniu BDNF oraz wpływie BDNF na aktywność eozynofili (indukcja chemotaksji, hamowanie apoptozy), BDNF wydaje się istotnym pośrednikiem w oddziaływaniach neuroimmunologicznych w AZS.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę rolę w wielu procesach biologicznych i patofizjologicznych, BDNF może stanowić obiecujący biomarker jak również cel terapii w chorobach dróg oddechowych, zwłaszcza w kontekście najnowszych doniesień o związku polimorfizmów genu *BDNF* oraz podwyższonym stężeniu białka w ciężkiej postaci chorób alergicznych (astma ciężka, ANN umiarkowany i ciężki, AZS o dużym nasileniu), zarówno obwodowo jak i miejscowo. Natomiast badania dotyczące antagonistów szklaku BDNF (np. receptora TrkB) mogą być pomocne zarówno w zrozumieniu roli BDNF w patogenezie astmy, jak i opracowaniu nowych metod leczenia przeciwzapalnego, ukierunkowanych na tą neurotrofinę. ■

Adres do korespondencji:
Dr hab. 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
2016.12.9
Zaakceptowano
do druku 2016.12.11

Konflikt interesów nie występuje.