

Interleukiny w chorobach alergicznych □ najnowsze odkrycia genetyczne

Dr hab. n. med.
**Aleksandra
Szczepankiewicz**

Studentka
Beata Narożna

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

G E N E T Y K A - N O W O Ś C I

Interleukins in allergies – the recent genetic findings

S U M M A R Y

The recent genetic studies contributed to the identification of numerous candidate genes in the pathogenesis of allergic diseases and asthma. Most of these genes encodes interleukins, produced by immune cells and mediating in the induction and the development of inflammatory response. The most latest discoveries include the following genes:

IL-33/IL-1RL1 pathway, IL2, IL6, IL17 and IL18. The present paper is aimed to give the brief overview of the most important results regarding the role of interleukins genes in allergies and asthma. The identification of causal variants and their functional significance of specific genetic signals from the appropriate cells and tissues will enable to develop tailored therapy based on individual genetic risk factors. This will facilitate our understanding of the clinical heterogeneity of allergic phenotypes and will create opportunity to develop therapeutic strategies specific for each patient.

Badania genetyczne kilku ostatnich lat zaowocowały identyfikacją szeregu genów kandydujących w patogenezie chorób alergicznych i astmy. Znaczna część tych genów koduje interleukiny, wytwarzane przez komórki immunokompetentne i pośredniczące w indukcji i rozwoju stanu zapalnego. Do najnowszych odkryć należą następujące geny: IL-33/IL-1RL1, IL2, IL6, IL17 i IL18. Niniejsza praca stanowi krótki przegląd najważniejszych wyników badań dotyczących roli genów interleukin w chorobach alergicznych i astmie. Identyfikacja wariantów odpowiedzialnych za rozwój choroby i znaczenia funkcjonalnego sygnałów genetycznych z poszczególnych komórek i tkanek pozwoli w przyszłości na opracowanie terapii „szytej na miarę” opartej o indywidualne genetyczne czynniki ryzyka. Pomoże to zrozumieć kliniczną różnorodność fenotypów alergicznych i stworzy szansę na opracowanie strategii leczenia właściwych dla danego pacjenta.

Ważną rolę w rozwoju alergicznego stanu zapalnego odgrywają procesy związane z aktywacją i regulacją limfocytów, głównie populacji Th2. Obecnie wiadomo, że niedawno zidentyfikowane subpopulacje limfocytów T z charakterystycznym profilem cytokin takie jak m.in. nuocyty, limfocyty Th9, Th17 i Th22 pełnią istotną rolę w patogenezie chorób alergicznych i astmy.

Znaczący postęp w badaniach genetycznych (w tym zastosowanie badań typu GWAS) umożliwił identyfikację licznych genów kandydujących w patogenezie astmy oraz chorób alergicznych, w tym genów interleukin, pośredniczących w rozwoju alergicznego stanu zapalnego. Badania genetyczne i GWAS ujawniły udział genów kilku interleukin, m.in. szlaku sygnałowego IL-33/IL-1RL1, IL2, IL6, IL17 i IL18 jako kluczowych w rozwoju astmy [1].

Badania genetyczne wybranych interleukin

Poniżej przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący poszczególnych genów interleukin i ich polimorfizmów wpływających na ryzyko rozwoju chorób alergicznych i astmy.

Interleukina 1 (IL1) jest cytokiną prozapalną, która aktywuje limfocyty T, monocyty, zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych oraz indukuje ekspresję szeregu cytokin i białek związanych z zapaleniem. W badaniach wykazano wpływ polimorfizmów genu IL1 na występowanie atopii IgE-zależnej [2] oraz związek z alergicznym nieżytem nosa [3]. Ponadto wykazano, iż podwyższone stężenie tej interleukiny u osób chorych na astmę ułatwia różnicowanie astmy od przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [4].

Receptor IL1RL1 opisano pierwotnie jako gen kandydujący w atopowym zapaleniu skóry [5], natomiast asocjację locus genu IL1RL1 z astmą wykazał Reijmerink i wsp. [6]. Asocjację 15 polimorfizmów tego genu z astmą potwierdzono w 7 późniejszych badaniach genów kandydujących [6-12] i 4 badaniach typu GWAS [13-16]. Co więcej, wykazano sprzężenie kilku polimorfizmów genu IL1RL1 z polimorfizmami genów kodujących m.in. receptor interleukiny 18 (IL18R1) [6, 17].

Interleukina 2 (IL2) jest produkowana i wydzielana przez pobudzone antygenem limfocyty T i odgrywa istotną rolę w regulacji równowagi pomiędzy limfocytami Th17 a limfocytami T regulatorowymi Foxp3. W dotychczasowych badaniach wykazano związek polimorfizmów tego genu ze stężeniem IgE i atopią [18] oraz astmą oskrzelową [19], jak również asocjację z pozytywnym wynikiem testów skórnych oraz fenotypami alergicznymi [20].

Receptor β interleukiny 2 (IL-2RB) jest zlokalizowany na chromosomie 22 i koduje izoformę β receptora obecną na powierzchni dziewiczych limfocytów T. Wykazano, że jeden z polimorfizmów w genie IL2RB (rs2284033) zwiększa podatność na astmę w badaniu GWAS przeprowadzonym przez konsorcjum GABRIEL [13].

Interleukina 6 (IL6) i jej receptor (IL6R). Interleukina 6 jest wydzielana przez komórki odporności wrodzonej (komórki dendrytyczne, komórki tuczne, neutrofile, makrofagi) w odpowiedzi na stres lub uszkodzenia komórek (UV, promieniowanie, reaktywne formy tlenu, wirusy, czynniki mikrobiologiczne). Liczne badania wykazały związek tej interleukiny z atopią [18, 21], w szczególności u osób chorych na atopowe zapalenie skóry [22]. W najnowszym badaniu dotyczącym genu receptora IL6 (Asp358Ala, rs2228145) wykazano zmniejszoną ekspresję receptora błonowego z wariantem 358Ala w komórkach jednojądrzastych krwi, co prowadzi do upośledzonej odpowiedzi na stymulację IL6 [23].

Wariant ten został zidentyfikowany jako wariant ryzyka atopowego zapalenia skóry [24] oraz czynnik modyfikujący czynność płuc u chorych na astmę i marker astmy ciężkiej [25].

Interleukina 17 (IL17) jest cytokiną zapalną produkowaną przez subpopulację limfocytów Th17 [26-28]. W badaniach wykazano m.in. podwyższone stężenie i zwiększoną ekspresję mRNA tej interleukiny w surowicy osób chorych na ciężką postać astmy [29], a także jej podwyższone stężenie w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych u dzieci chorych na astmę [30].

Interleukina 18 (IL18) i jej receptor (IL18R) należą do rodziny interleukiny 1. Ekspresję receptora IL18R w komórkach NK oraz limfocytach T stymulują IFN α i IL12, a jego związanie z IL18 indukuje odpowiedź Th1 razem z IL12 [31]. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że u myszy transgenicznym immunizowanych albuminą jaja kurzego obserwuje się rozwój stanu zapalnego dróg oddechowych oraz wzrost nadreaktywności oskrzelowej indukowanych IL18. W badaniach klinicznych wykazano podwyższone stężenie IL18 w surowicy u pacjentów chorych na astmę [32]. Ponadto, stężenie tej cytokiny może mieć związek z zaostrzeniem choroby [33].

Interleukina 33 (IL33) należy do rodziny interleukiny 1 i jest ligandem dla receptora IL1RL (ST2). Jedno z pierwszych badań GWAS wykazało asocjację wariantów genu IL33 z eozynofilią w populacji islandzkiej [7], a ich udział w patogenezie astmy potwierdziły późniejsze badania GWAS i metaanalizy [13, 14]. Konsorcjum północnoamerykańskie EVE wskazało IL33 jako jedno z ważniejszych odkryć genetycznych w astmie [15]. Istotną rolę genu IL33 potwierdzono w badaniach klinicznych, w których zaobserwowano zwiększone stężenie IL33 w surowicy u pacjentów chorych na astmę [34]. Ponadto wykazano, iż IL33 wpływa na remodeling dróg oddechowych u pacjentów cierpiących na ciężką postać astmy, niewrażliwą na leczenie steroidami [35].

Szlak IL-33/IL-1RL1

Znaczenie biologiczne interleukiny 33 i receptora IL1RL1 w patogenezie chorób alergicznych i astmy potwierdzono na modelu eksperymentalnym. Wykazano, że szlak ten aktywuje nowy podtyp komórek immunokompetentnych tzw. ILC2 lub nuocytów, odpowiedzialnych za wytwarzanie cytokin zapalnych (głównie IL5 i IL13) w płucach [36, 37]. Z badań in vitro oraz in vivo wynika, że wyższe stężenie IL33 i/lub większa aktywność przekazywania sygnału poprzez IL1RL1 prowadzi do pogorszenia odporności wrodzonej typu 2, w której pośredniczą komórki ILC2, komórki tuczne i bazofile oraz do wzmożonej odporności nabytej związanej z limfocytami Th2. Obserwacje z badań eksperymentalnych potwierdzono w badaniach klinicznych: u pacjentów z astmą obserwuje się zwiększoną ekspresję białka IL33 w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz w komórkach nabłonka oddechowego [38] i komórkach mięśni gładkich oskrzeli w porównaniu z grupą kontrolną [39, 40]. Ponadto wykazano, że stymulacja interleukiną 33 in vitro kilku populacji komórek (komórek tucznych, bazofilów i eozynofilów) uzyskanych od alergików prowadziła do aktywacji tych komórek i wydzielania zwiększonej ilości cytokin zapalnych (IL4, IL5, IL13) w porównaniu z komórkami osób zdrowych stymulowanymi IL33 [41, 42].

Podsumowanie

Badania genetyczne ostatnich lat zaowocowały identyfikacją szeregu genów kandydujących, w tym związanych z regulacją stanu zapalnego i odpowiedzią limfocytów Th, co pozwoliło na lepsze poznanie mechanizmu patogenezy chorób alergicznych i astmy.

Kolejnym etapem badań będą próby określenia czynników genetycznych odpowiedzialnych za poszczególne fenotypy chorobowe za pomocą nowoczesnych narzędzi biologii molekularnej (sekwencjonowanie głębokie tzw. NGS – ang. next generation sequencing i biologia systemowa) są niezbędne dla poprawy monitorowania przebiegu, predykcji i opracowania nowych metod terapii.



Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Aleksandra Szczepankiewicz

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, UM
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

Pracę nadesłano 2013.12.14

Zaakceptowano do druku 2013.12.15

Wkład pracy:

według kolejności autorów.

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)