

ROLA INTERLEUKINY-25 W PATOGENEZIE CHORÓB ZAPALNYCH JELIT I DRÓG ODDECHOWYCH

THE ROLE OF INTERLEUKIN-25 IN PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF INTESTINES AND RESPIRATORY TRACT

Małgorzata Czarny-Działak¹, Stanisław Głuszek²

¹ Zakład Fizjologii i Patofizjologii, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marek Kochmański

² Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego z Pracownią Badań Naukowych, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

STRESZCZENIE

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich lat poszerzyły wiedzę dotyczącą patogenetycznej roli chorób zapalnych jelit i dróg oddechowych. Wskazały na istotną rolę cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych – zwłaszcza zaś zaburzonej równowagi między nimi. Bardzo znacząca może się okazać rola interleukiny 25 (IL-25) w patogenetycznej roli tych chorób. Interleukina 25 działa podwójnie.

Z jednej strony jest ona cytokiną zapobiegającą wyniszczającemu zapaleniu, z drugiej zaś pobudza odpowiedź immunologiczną. Jednak nadal jej znaczenie w patogenetycznej roli chorób zapalnych jelit i dróg oddechowych nie jest do końca wyjaśnione. Skłania nas to do zadania sobie pytania czy choroby zapalne dotyczące pojedynczego układu nie są wyrazem uogólnionej reakcji zapalnej.

Słowa kluczowe: cytokiny, interleukina-25, patogenetyczna, rokowanie, choroby zapalne jelit, astma oskrzelowa.

SUMMARY

Research work in the last decade resulted in significant evolution of our knowledge about the pathogenesis of inflammatory diseases indicating important role as well as imbalance between pro- and antiinflammatory cytokines. The role of interleukin 25 (IL-25) in the pathogenesis of these diseases may be important. This has a double mechanism of action. On the one hand it is a cytokine which prevents destructive inflammation, on the other hand it stimulates the immune response. The role of IL-25 in the pathogenesis of inflammatory diseases is unknown. It persuades us to ask whether inflammatory diseases that concern a single system are not a cause of a generalized inflammatory reaction.

Key words: cytokines, interleukin-25, pathogenesis, prognosis, inflammatory diseases of intestine, asthma.

CHOROBY ZAPALNE JELIT

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*) należy do nieswoistych rozlanych procesów zapalnych błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy, prowadzących czasami do powstania owrzodzeń. Jako czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Wśród czynników immunologicznych na pierwszy plan wysuwa się wzmożona aktywacja limfocytów CD4+, które wytwarzają zwiększone ilości cytokin takich, jak: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 – są one związane z populacją Th2 (limfocytów pomocniczych). Od tych cytokin, a także cytokin prozapalnych (czynnika martwicy nowotworów TNF- α , IL-1 β , IL-8 i IL-12) zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej. Choroba Le-

śniowskiego i Crohna jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. W etiologii bierze się również pod uwagę czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne – zwłaszcza cytokiny prozapalne, np. TNF- α . Jednak dokładna przyczyna powstawania schorzenia jest nieznana [1].

ASTMA OSKRZELOWA

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych. Jej czynniki etiologiczne można podzielić na powodujące rozwój astmy (czynniki osobnicze) i wyzwalające objawy kliniczne

choroby (głównie czynniki środowiskowe). W patomechanizmie astmy uczestniczą liczne komórki i mediatory. Głównymi mediatorami choroby są chemokiny, leukotrieny cysteinylowe, histamina, tlenek azotu, prostaglandyna D2 i cytokiny. Do głównych cytokin nasilających odpowiedź zapalną należą IL-1B i TNF- α , a więc te same cytokiny które biorą udział w patomechanizmie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), który wydłuża przeżycie eozynofiliów w drogach oddechowych. Do cytokin ważnych w patogenezie astmy należą też: IL-5 biorąca udział w różnicowaniu, niezbędna do przeżycia eozynofiliów, IL-4 odgrywająca ważną rolę w różnicowaniu limfocytów Th2 oraz IL-13 niezbędna do wytwarzania immunoglobuliny klasy IgE (IgE) [2].

Należy podkreślić, że w astmie oskrzelowej stwierdzono subkliniczne zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego co sugeruje, że w chorobach alergicznych jest zaangażowany cały układ śluzówkowy [3].

Także w chorobie Crohna stwierdza się nadreaktywność oskrzeli świadcząca o toczącym się w niej procesie zapalnym nie tylko w jelitach, ale też w drogach oddechowych [4].

Cytokiny są pod względem budowy glikoproteinami regulującymi wiele czynności życiowych komórek. Stanowią mediatory zarówno reakcji zapalnych, jak i immunologicznych oraz uczestniczą w regulacji krwiotworzenia. Mogą one wywierać swoje działanie tylko dzięki obecności na komórkach docelowych swoistych dla nich receptorów. Przenoszą informacje między komórkami zwykle w bardzo małych odległościach i działają na nie wybiórczo [5]. Środowiskiem, w którym przeważa informacja przekazywana za pośrednictwem cytokin jest miejscowy odczyn zapalny. Wpływają one w sposób bardzo istotny na procesy zapalenia poprzez: syntezę białek ostrej fazy (IL-1, IL-6), regulację ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna, indukcję syntezy prostaglandyn, aktywację komórek uczestniczących w zapaleniu. Cytokiny z uwagi na ich mechanizm działania można podzielić na prozapalne np. IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-15, IL-18 i przeciwzapalne np. IL-10, IL-13, IL-14. Przewaga cytokin prozapalnych doprowadza do uogólnionej reakcji zapalnej, podczas gdy przewaga cytokin przeciwzapalnych doprowadza do rozwoju odpowiedzi przeciwzapalnej.

IL-25 należy do rodziny cytokin z grupy IL-17. Zna na jest też pod nazwą IL-17E. Jej receptorem jest IL-17RB. Wysoką ekspresję tego receptora stwierdza się na naiwnych i aktywnych CD4⁺ invariant tzw. iNKT, ale nie na aktywnych komórkach T [6].

IL-25 wydzielana jest przez limfocyty pomocnicze Th2 i mastocyty (to sugeruje, że komórki te mają

wpływ na odpowiedź Th2 poprzez produkcję IL-25) [7]. Hamuje ona IL-1 i IL-23, natomiast indukuje produkcję innych cytokin IL-4, IL-5, IL-13 oraz eotaksynę w różnych tkankach zwłaszcza przez limfocyty Th2, działając na nie autokrynowo i parakrynowo [8, 9]. To z kolei stymuluje ekspresję eozynofiliów (udowodniono to w badaniach na myszach) i produkcję IgE, a więc pobudza reakcje alergiczne.

Wykazano, że u ludzi IL-25 poprawia powierzchnię regulacyjną cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) i działa hamująco na ICAM-3 i L-selectynę eozynofiliów w zależności od jej (IL-25) ilości. Przedłuża też czas przeżycia granulocytów kwasochłonnych. Mechanizm jej działania polega na aktywacji czynnika jądrowego (NF- κ B) oraz drogi przez p38 MAPK, JNK [10]. W mechanizmie tym pobudza także wytwarzanie IgA, co może mieć wpływ na odporność śluzówkową. Cytokina ta jest ważną molekułą immunologiczną, bierze udział w przewlekłym zapaleniu, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym. Sugeruje się również, że bierze ona udział w zapalnych chorobach kości, patogenezie chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca oraz indukuje stan zapalny w płucach i drogach oddechowych [11, 12]. IL-25 jest więc interleukiną, która kontroluje typ 2 odpowiedzi immunologicznej poprzez IL-4, IL-5, IL-13. Ważna jest zwłaszcza rola IL-25 w kontroli inicjacji i ciężkości odpowiedzi Th2. Wykazuje ona interakcję z licznymi cytokinami i ich receptorami, zwłaszcza zaś z interleukiną 17A i jej receptorem 17RA [12]. Ma ona podwójny mechanizm działania. Z jednej strony jest cytokiną zapobiegającą wyniszczającemu zapaleniu (hamowanie rozwoju przewlekłych chorób zapalnych, takich jak artretyzm lub stwardnienie rozsiane), z drugiej zaś pobudza odpowiedź immunologiczną, a tym samym sprzyja np. rozwojowi takiej choroby zapalnej jak astma oraz innych chorób alergicznych. Działanie IL-25 jest dobrze poznane na modelu zwierzęcym, natomiast jej mechanizm działania u ludzi wymaga dalszych badań [10].

Znajomość mechanizmu działania tej cytokiny może mieć znaczenie w nowym podejściu terapeutycznym w leczeniu astmy.

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych. W leczeniu tej choroby jednym z najważniejszych działań jest więc leczenie przeciwzapalne. W obecnych konsensusach poleca się podejście tradycyjne, to jest leczenie przy pomocy sterydów zwłaszcza wziewnych, leków antyleukotrienowych. Jednak być może w przyszłości będzie się można posłużyć innym modelem leczenia – cytokinami oraz przeciwciałami przeciwko tym cytokinom. Jedną z nich może się okazać IL-25 jako cytokina stymulująca produkcję IL-4, IL-5 i IL-13 oraz eotaksyny, co wywołuje wzmożoną produkcję IgE oraz stymuluje

ekspansję eozynofiliów. W związku z tym cytokiny te są kluczowymi cytokinami w procesie zapalenia alergicznego.

Zważywszy na fakt, że również w przewlekłych nieswoistych zapaleniach jelit bierze się pod uwagę możliwy patomechanizm immunologiczny, znajomość mechanizmu działania IL-25 może być pomocna w terapii chorób oddechowych. Skłania nas to do zadania sobie pytania, czy choroby zapalne dotyczące pojedynczego układu nie są wyrazem uogólnionej reakcji zapalnej. Jeśli tak jest to czy cytokiny pełniące kluczową rolę w tym zapaleniu nie można wykorzystać przy próbach leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Szczeklik A. Choroby układu pokarmowego. W: Choroby wewnętrzne. Red. A Szczeklik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 816–822.
- [2] Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Medycyna Praktyczna – wydanie specjalne 2007; 1: 21–27.
- [3] Bartuzi Z. Dolny odcinek układu oddechowego w alergii na pokarmy. W: Alergia na pokarmy. Mediton Oficyna Wydawnicza, Łódź 2006: 119–120.
- [4] Mędrała W. Badanie nadreaktywności oskrzeli. W: Podstawy alergologii. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006: 124.
- [5] Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W. Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005: 198–221.
- [6] Stock P, Lombardi V, Kohlrautz V et al. Introduction of airway hyperreactivity by IL-25 is dependent on a subset of invariant NKT cells expressing IL-17RB. *J Immunol* 2009; 182: 5116–5122.
- [7] Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand, and interleukin-25 in allergic responses. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 798–806.
- [8] Miossec P, Korn T, Vijay K et al. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888–898.
- [9] Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol* 2002; 169: 443–453.
- [10] Graczyk M, Bartuzi Z. Zapalenie eozynofilowe przewodu pokarmowego – rola komórek kwasochłonnych. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2: 230–234.
- [11] Emamaullee JA, Davis J, Merani S. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2009; 58: 1302–1311.
- [12] Barlow JL, McKenzie AN. IL-25: A key requirement for the regulation of type-2 immunity. *Biofactors* 2009; 35: 178–182.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Czarny-Działak
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail drmczarny@interia.pl
tel. 602 570 179