

## CZY IL-25 MOŻE STANOWIĆ WSPÓLNE OGNIWO PATOMECHANIZMU ŁĄCZĄCE ASTMĘ I ALERGICZNY NIEŻYT NOSA?

CAN IL-25 CONSTITUTE THE COMMON LINK OF THE PATHOMECHANISM CONNECTING ASTHMA  
AND ALLERGIC RHINITIS?

Małgorzata Czarny-Działak<sup>1</sup>, Stanisław Głuszek<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Zakład Fizjologii i Patofizjologii, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa  
Kierownik Zakładu: dr hab. Marek Kochmański prof. UJK

<sup>2</sup> 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. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

<sup>3</sup> Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

### STRESZCZENIE

Dzięki immunologii znacznie więcej wiadomo na temat patogenezы chorób alergicznych górnych i dolnych dróg oddechowych. Badania immunologiczne wskazały na istotną rolę cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, zwłaszcza zaś zaburzonej równowagi między nimi na korzyść cytokin prozapalnych. Wiadomo już, że u większości chorych na astmę współistnieje nieżyt nosa, co potwierdza teorię jednej drogi, jednej choroby. Tak więc zapaleniu górnych dróg oddechowych zwykle towarzyszy zapalenie dolnych dróg oddechowych. Interleukina 25 (IL-25) należy do rodziny cytokin z grupy IL-17. Jej znaczenie w patogenezie chorób alergicznych dróg oddechowych nie jest do końca wyjaśnione. Jej rola może okazać się bardzo istotna, z uwagi na jej podwójny mechanizm działania. Z jednej strony jest to cytokina zapobiegająca wyniszczającemu zapaleniu, z drugiej zaś pobudzająca odpowiedź immunologiczną.

**Słowa kluczowe:** cytokiny, interleukina-25, patogenezа, rokowanie, alergiczny nieżyt nosa, 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. It has already been acknowledged that most patients with asthma suffer from rhinitis, which confirms the theory of – one tract, one disease. Hence, upper respiratory inflammation, is commonly accompanied by lower respiratory inflammation. The role IL-25 in the pathogenesis of inflammatory diseases is unknown. 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.

**Key words:** cytokines, interleukin-25, pathogenesis, prognosis, allergic rhinitis, asthma.

**Astma oskrzelowa** stanowi problem ogólnoswiatowy. Dane szacunkowe mówią, że choruje na nią około 300 mln osób [1].

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Jej kliniczne objawy można kontrolować, stosując właściwe leczenie.

Czynniki etiologiczne astmy oskrzelowej można podzielić na powodujące rozwój astmy (czynniki osobnicze) i wyzwalające objawy kliniczne choroby (czynniki środowiskowe). W patomechanizmie astmy uczestniczą liczne komórki i mediatory. Głównymi komórkami biorącymi udział

w zapaleniu alergicznym są: eozynofile, mastocyty, limfocyty TH2, makrofagi i komórki dendrytyczne, natomiast w ciężkiej astmie neutrofile. Należy pamiętać, że w patogenezie astmy uczestniczą komórki ściany dróg oddechowych. Za najważniejsze mediatory astmy uważane są: chemokiny, leukotrieny cysteinylowe, histamina, tlenek azotu, prostaglandyna D2 i cytokiny. Do głównych cytokin nasilających odpowiedź zapalną należą IL-1b, TNF-a oraz GM-CSF, który wydłuża przeżycie eozynofilów w drogach oddechowych. Ważne w patogenezie astmy są też: IL-4 odgrywająca znamienne rolę w różnicowaniu limfocytów TH2, IL-5 niezbędna do przeżycia eozynofilów

oraz biorąca udział w ich różnicowaniu, a także IL-13 potrzebna do wytwarzania immunoglobuliny IgE [1].

**Alergiczny nieżyt nosa (ANN)** jest chorobą, na którą cierpi ponad 500 milionów ludzi na całym świecie [2]. Jest on najczęstszą postacią nieinfekcyjnego nieżytu nosa, u osób predysponowanych genetycznie spowodowany jest odpowiedzią IgE zależną od różnorodnych alergenów. Należą do nich zarówno alergeny wziewne środowiska zewnętrznego, jak i domowego, natomiast alergeny pokarmowe wyjątkowo są przyczyną izolowanego ANN. W ANN dochodzi do nacieku zapalnego błony śluzowej nosa przez różne komórki: eozynofile, mastocyty (w zwiększonej liczbie), limfocyty T CD4, komórki Langerhansa oraz do uwalniania przez nie różnorodnych mediatorów – histamin, leukotrienów cysteinylowych, tlenku azotu i cytokiny (IL-5) – są to mediatory uwalniane także w astmie [2].

Wiadomo, że u większości chorych na astmę współistnieje nieżyt nosa. Tak więc zapaleniu dolnych dróg oddechowych towarzyszy zapalenie górnych dróg oddechowych – potwierdza to koncepcję jednej drogi jednej choroby i jest m.in. związane z podobieństwem błony śluzowej nosa i skrzelii [2]. Także u około 40% osób z nieżytem nosa współistnieje astma oskrzelowa, a nawet jeśli nie jest rozpoznana, to występuje nadreaktywność oskrzelii [3]. Ważne jest też, że w astmie oskrzelowej stwierdzono subkliniczne zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, w alergii pokarmowej zaś różnie wyrażoną nadreaktywność oskrzelii. Wiadomości te sugerują, że w chorobach alergicznych jest zaangażowany cały układ śluzówkowy [4].

**Limfocyty TH2** są kluczowymi komórkami regulującymi procesy alergiczne. Dojrzewają one z limfocytów TH0 pod wpływem IL-4, po aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT6. Wydzielają kluczowe dla reakcji alergicznych cytokiny: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, a także IL-25 [5].

**Immunoglobulina IgE** – jest produkowana w schorzeniach alergicznych, w odpowiedzi na nieszkodliwe w zasadzie alergeny, przez plazmocyty. Proces dojrzewania limfocytów B wytwarzających IgE i ich przekształcanie się w plazmocyty regulują takie cytokiny jak IL-5 i IL-6, IL-13 [5].

**Cytokiny** są to cząsteczki o charakterze glikoprotein regulujące wiele czynności życiowych komórek. Uczestniczą zarówno w reakcjach zapalnych, jak i immunologicznych oraz w regulacji krwiotworzenia [5, 6]. Do chwili obecnej zidentyfikowano już sto kilkadziesiąt cytokin. Ich cechami charakterystycznymi są: plejotropia (zdolność do oddziaływania na wiele komórek i wywoływania różnych efektów) oraz redundancja (gdy różne cytokiny wywołują ten sam efekt). Mogą one także działać w stosunku do siebie synergistycznie lub antagonistycznie oraz indukować

kaskady sprzężeń zwrotnych dodatnich i ujemnych. Cytokiny wywierają 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 (autokrynowo lub parakrynowo); zdarza się jednak, że działają na komórki odległe znajdujące się w innych narządach (działanie endokrynowe). Środowiskiem, w którym przeważa informacja przekazywana za pośrednictwem cytokin, jest miejscowy odczyn zapalny. Wpływają one bowiem 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, a przede wszystkim aktywację komórek uczestniczących w zapaleniu. Cytokiny z uwagi na ich mechanizm działania można podzielić na prozapalne, np. IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18 i przeciwzapalne, np. IL-10, IL-13, IL-14 [5].

Dominacja cytokin prozapalnych doprowadza do uogólnienia się reakcji zapalnej, natomiast przewaga cytokin przeciwzapalnych doprowadza do rozwoju odpowiedzi przeciwzapalnej – hamującej proces rozwoju zapalenia. Istnieje wiele sposobów zabezpieczenia organizmu przed nadmierną produkcją cytokin: brak aktywacji procesu transkrypcji i translacji, część z nich produkowana jest w formie nieaktywnych biologicznie prekursorów, wydzielanie wielu cytokin zależy od obecności proteaz, poprzez obecność antagonistów receptorów oraz neutralizację cytokin po związaniu z rozpuszczalnymi receptorami [5]. Dzięki tym mechanizmom najczęściej procesy zapalno-immunologiczne kończą się eliminacją czynnika chorobowego, naprawą uszkodzeń i wygaszeniem procesu zapalno-immunologicznego. Jednak gdy równowaga między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi zostaje zakłócona na korzyść tych pierwszych, następuje dominacja procesu zapalnego. Jeśli trwa to dłuższy czas, proces zapalny przechodzi w przewlekły. Tak się dzieje m.in. w astmie oskrzelowej.

**IL-25** należy do rodziny cytokin z grupy IL-17, wykazujących plejotropowy mechanizm działania. Jej receptorem jest receptor IL-17RB. Wysoką ekspresję tego receptora stwierdza się na takich komórkach jak: naiwne i aktywne CD4+ invariant tzw. iNKT [7].

IL-25 znana jest też pod nazwą IL-17E. Do rodziny IL-17, oprócz IL-17E należą też: IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17F – każda z nich charakteryzuje się pewną swoistą odrębnością działania [5].

IL-25 wydzielana jest przez limfocyty pomocnicze Th2 i mastocyty (to sugeruje, że komórki te mają wpływ na odpowiedź Th2 poprzez produkcję IL-25) [8]. Hamuje ona IL-1 i IL-23 [9], natomiast indukuje produkcję innych cytokin takich jak IL-4, IL-5, IL-13

oraz eotaksyny w różnych tkankach, zwłaszcza przez limfocyty Th2, działając na nie autokrynowo i parakrynowo [10]. To stymuluje ekspresję eozynofilów i produkcję IgE, w konsekwencji doprowadzając do rozwoju reakcji alergicznych.

Stwierdzono, że IL-25 poprawia powierzchnię regulacyjną ICAM-1 i działa hamująco na ICAM-3 i L-selektyne eozynofilów w zależności od ilości samej interleukiny IL-25. W związku z jej wpływem na ICAM-1 ułatwia ona proces diapedezy granulocytom obojętnochłonnym (neutrofilom), których napływ i aktywacja są istotnymi czynnikami w patogenezie astmy ciężkiej. Stwierdzono, że po zastosowaniu przeciwciała skierowanego przeciw cząsteczce adhezyjnej (ICAM-1) zmniejsza się napływ neutrofilów do dróg oddechowych. IL-25 przedłuża też czas przeżycia granulocytów kwasochłonnych, kluczowych komórek w procesie zapalnym w astmie. Mechanizm jej działania polega na aktywacji jądrowego NF-κB oraz drogi przez p38 MAPK, JNK [11]. W mechanizmie tym pobudza także wytwarzanie IgA, co może mieć wpływ na odporność śluzówkową (immunoglobulina ta pełni bowiem główną rolę w procesie odporności śluzówkowej) [5]. Interleukina IL-25 bierze udział w przewlekłym zapaleniu zwłaszcza w przewodzie pokarmowym oraz indukuje stan zapalny w płucach i drogach oddechowych [12]. Wiadomo już, że kontroluje typ 2 odpowiedzi immunologicznej i ważna jest zwłaszcza jej rola w kontroli inicjacji i ciężkości przebiegu odpowiedzi Th-2. Następuje to poprzez inne cytokiny: IL-4, IL-5, IL-13. Wiadomo, że przewaga TH2 nad TH1 jest charakterystyczna dla schorzeń alergicznych [12]. Ma ona podwójny mechanizm działania. Z jednej strony jest cytokiną zapobiegającą wyniszczającemu zapaleniu – hamowanie rozwoju przewlekłych chorób zapalnych, z drugiej zaś pobudza odpowiedź immunologiczną, a tym samym sprzyja np. rozwojowi takiej choroby zapalnej, jak astma i innym chorobom alergicznym. Działanie IL-25 jest dobrze poznane na modelu zwierzęcym, natomiast jej mechanizm działania u ludzi wymaga dalszych badań [11]. Jego znajomość może mieć znaczenie w nowym podejściu terapeutycznym w leczeniu astmy.

### Leczenie

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, a alergiczny nieżyt nosa jest związany z zapaleniem błony śluzowej nosa. Zarówno w leczeniu astmy ANN jednym z najważniejszych działań jest leczenie przeciwzapalne, a leki przeciwzapalne są najbardziej efektywne [2]. W obecnych wytycznych poleca się podejście tradycyjne do leczenia astmy, to jest leczenie przewlekłego zapalenia – przy pomocy sterydów zwłaszcza wziewnych, leków antyleuko-

trienowych [1]. W leczeniu ANN wykorzystuje się różne leki, ale sterydy wziewne są najsilniejsze i likwidują większość objawów [2]. Być może w przyszłości będzie można posłużyć się innym wzorcem 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. IL-4 i IL-13 wywołują wzmożoną produkcję IgE, natomiast IL-5 indukuje wzrost, różnicowanie eozynofilów oraz przedłuża ich przeżycie, razem z eotaksynami stymuluje ekspansję eozynofilów, działając na nie chemotaktycznie [5]. W związku z tym cytokiny te są kluczowymi cytokinami w procesie zapalenia alergicznego.

Skłania to do zadania sobie pytania czy choroby zapalne dotyczące pojedynczego układu, tak jak astma, nie są wyrazem uogólnionej reakcji zapalnej. W przypadku POCHP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) już udowodniono, że jest to schorzenie ogólnoustrojowe, co podkreślają obecne wytyczne, np. GOLD [13]. Wydaje się, że zarówno w astmie oskrzelowej, jak i alergicznym nieżycie nosa zaangażowany jest cały układ śluzówkowy. Przemawia za tym fakt, że aż u ponad 80% osób z astmą współwystępuje nieżyt nosa, oraz że około 40% alergicznych nieżytych nosa (ANN) przechodzi w astmę oskrzelową, a w ANN stwierdzono nadreaktywność oskrzeli [2]. A jak wiadomo, u podłoża nadreaktywności leży proces zapalny. Także w alergii pokarmowej stwierdza się cechy nadreaktywności oskrzeli. Wszystko to zdaje się wskazywać na zaangażowanie w każdym z tych schorzeń alergicznych całego układu śluzówkowego.

Jeśli tak jest, to czy cytokin odgrywających kluczową rolę w tym zapaleniu nie można wykorzystać przy próbach leczenia – nie tylko astmy, ale i innych schorzeń alergicznych, czy ich zastosowanie np. w alergii pokarmowej i w alergicznym nieżycie nosa nie zapobiegłoby tzw. marszowi alergicznemu?

Biorąc pod uwagę, że IL-17 oraz jej izoforma IL-25, są jednymi z ważniejszych w rozwoju zapalenia w astmie – może na tym poziomie należy szukać odpowiedzi na pytanie „jak leczyć”.

### PIŚMIENNICTWO

- [1] Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Medycyna Praktyczna – wydanie specjalne 2007; 1: 21–27.
- [2] Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę. *Alergia Astma Immunologia* S1/08: 57–82.
- [3] Mędrała W. Badanie nadreaktywności oskrzeli. W: *Podstawy Alergologii*. Red. W. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006; 124.

- [4] Bartuzi Z. Dolny odcinek układu oddechowego w alergii na pokarmy. W: *Alergia na pokarmy*. Red. Z. Bartuzi. Mediton Oficyna Wydawnicza, Łódź 2006; 119–120.
- [5] Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005; 198–221.
- [6] Czarny-Działak M, Głuszek S. Stężenie IL-17 w surowicy w przebiegu ostrego zapalenia trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. *Gastroenterology Review* 2009; 1: 32.
- [7] 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.
- [8] Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand, and interleukin-25 in allergic responses. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 798–806.
- [9] Miossec P, Korn T, Vijay K et al. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888–898.
- [10] 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.
- [11] Graczyk M, Bartuzi Z. Zapalenie eozynofilowe przewodu pokarmowego – rola komórek kwasochłonnych. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5): 230–234.
- [12] Barlow JL, McKenzie AN. IL-25: A key requirement for the regulation of type-2 immunity. *Biofactors* 2009; 35: 178–182.
- [13] Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Medycyna Praktyczna – wydanie specjalne* 2007; 2: 13–14.

**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