

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Rola interleukiny 17 w chorobach układu oddechowego u dzieci

The role of interleukin-17 in diseases of the respiratory tract in children

Magdalena Kleszyk^{1,*}, Edyta Machura², Majka Jaszczura¹,
Katarzyna Ziora²

¹ Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, Studium Doktoranckie, Polska

² Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 11.07.2016

Zaakceptowano: 23.08.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- infekcje dróg oddechowych
- alergja
- astma

Keywords:

- Respiratory tract infections
- Hypersensitivity
- Asthma

A B S T R A C T

Chronic or recurrent symptoms of respiratory diseases are the most common cause of visits to the pediatrician and hospitalization of children. Several studies in adults and children have shown that the profile of cytokines, including interleukin-17 (IL-17) in body fluids, is associated with the etiology of the symptoms of bronchopulmonary diseases. Synthesis of IL-17 strongly stimulates inflammation, autoimmune diseases, and respond to infections (viruses, bacteria, and fungi) and it is also involved in allergic reactions (asthma and allergic rhinitis). The production of IL-17 in the airway is stimulated by virus products and bacterial polypeptides, leading to an influx of neutrophils and release by a number of substances (such as metalloproteinases, elastase, or free radicals), and this may have an adverse effect on the pathomechanism of chronic lung diseases including asthma or cystic fibrosis. IL-17 is associated with airway hyperresponsiveness – existing studies indicate a compound Th2 responses and eosinophilia with Th17 response and neutrophilia. The article discusses the possible role of IL-17 in the development of chronic or recurrent symptoms of respiratory diseases in children.

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wykaz skrótów: ANN – alergiczny nieżyt nosa (*allergic rhinitis*); AZS – atopowe zapalenie skóry (*atopic dermatitis*); CTLA8 – antygen 8 limfocytów cytotoksycznych (*cytotoxic T lymphocyte antigen 8*); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor*); GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); IFN γ – interferon gamma; IL – interleukina (*interleukin*); OWA – owoalbumina; ROR γ t – jądrowy receptor sierocy (*retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t*); SEB – enterotoksyna B gronkowca złocistego; STAT 3 – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (*signal transducer and activator of transcription 3*); TGF β – transformujący czynnik wzrostu beta (*transforming growth factor β*); Th – limfocyt T pomocniczy (*T helper lymphocyte*); TNF α – czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor*).

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze, Polska. Tel.: +48 32 370 42 67; fax: +48 32 370 42 92.

Adres email: madzia.am@gmail.com (M. Kleszyk).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.08.015>

0031-3939/© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Infekcje układu oddechowego są najczęstszą przyczyną zgłaszania się pacjentów pediatrycznych do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ustalenie przyczyny nawracania lub przedłużania się objawów, takich jak m.in. kaszel, świsty, nieżyt nosa wymaga szczegółowej diagnostyki. Narażenie na niekorzystne czynniki środowiskowe, alergię, problemy laryngologiczne czy niedobory odporności to niektóre z przyczyn uwzględnianych w diagnostyce nawracających zakażeń dróg oddechowych. Dotychczas przeprowadzono badania, w których oceniano związek wybranych cytokin z etiologią objawów oskrzelowo-płucnych, ale nie udało się ustalić, która cytokina może być swoistym biomarkerem w przypadku nawracających objawów układu oddechowego. Jedną z badanych w ostatnich latach cytokin jest interleukina 17 (IL-17), którą uważa się za ważny element naturalnej odpowiedzi odpornościowej organizmu, choć nadmierny wzrost jej stężenia może być niekorzystny [1-3].

Interleukina 17

Interleukina 17 (interleukina 17A) jest prozapalną cytokiną, należącą do rodziny cytokin IL-17 składającą się z 6 członków (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17 D, IL-17E, IL-17F) o zróżnicowanej homologii i funkcji [3]. Po raz pierwszy została zidentyfikowana i opisana przez Rouvier i wsp. [4] i pierwotnie nazwana antygen 8 limfocytów cytotoksycznych (cytotoxic T lymphocyte antigen 8; TLA8), następnie IL-17, a ostatecznie IL-17A [5]. IL-17A jest uważana za prototypową cytokinę grupy, a jej działanie jest najlepiej poznane. Cytokina ta jest glikoproteiną składającą się z 155 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 35kDa. Badania ostatnich lat dowodzą, że cytokina ta może być wytwarzana nie tylko jako homodimer, ale również jako heterodimer. Spośród cytokin rodziny IL-17 najwyższy stopień pokrewieństwa do IL-17A wykazuje IL-17 F (50%), a następnie kolejno IL-17B (29%), IL-17D (25%), IL-17C (23%) i IL-17E (17%). Geny IL-17A i IL-17F są położone blisko siebie na chromosomie 6 (6p12), a cytokiny te pełnią zbliżone funkcje biologiczne, natomiast rola pozostałych członków rodziny IL-17 jest słabo poznana [6, 7]. IL-17A jest wytwarzana głównie przez limfocyty Th17, które powstają z limfocytów T dziewiczych (CD45+RA+) pod wpływem TGFβ, IL-23, IL-21 i IL-6. TGFβ, IL-23, IL-21 i IL-6 zaangażowane są w aktywację RORγt oraz STAT 3, które są głównymi czynnikami transkrypcyjnymi biorącymi udział w różnicowaniu limfocytów CD45+RA+ w kierunku Th17 (Ryc. 1). IL-4, IL-5, IL-12, IL-25, IL-27 i IFNγ (interferon gamma) to cytokiny hamujące rozwój Th17. Limfocyty pomocnicze Th17 poza wydzielaniem IL-17A i IL-17F są źródłem m.in. IL-10, IL-21, IL-22 i TNFα, które poprzez wpływ na wytwarzanie licznych chemokin mogą modulować komórkową odpowiedź immunologiczną. Badania ostatnich lat potwierdzają udział limfocytów Th17 w rozwoju przewlekłych chorób zapalnych, autoimmunologicznych, alergicznych, a także ich uczestnictwo w odpowiedzi na zakażenia bakteriami zewnątrzkomórkowymi i wewnątrzkomórkowymi oraz grzy-

bami. Limfocyty Th17 mogą wykazywać działanie zarówno pro-, jak i przeciwnowotworowe. Warto dodać, że źródłem IL-17 poza Th17, w mniejszym stopniu, są aktywowane limfocyty cytotoksyczne Tc, neutrofile i eozynofile [8]. Synteza IL-17A jest pobudzana głównie poprzez kontakt z antygenem, ale także przez cytokiny IL-2, IL-15 i IL-23 [3, 7]. Receptor dla IL-17A (IL-17AR) jest transbłonową proteiną typu 1, której ekspresję wykazano w wielu narządach, włączając płuca, nerki, śledzionę. IL-17AR występuje m.in. na leukocytach, komórkach nabłonka, śródbłonka, keratynocytach, fibroblastach oraz komórkach hematopoetycznych i może wiązać nie tylko IL-17A, ale również IL-17B, IL-17 E i IL-17F [3, 5, 9].

Udział IL-17A w chorobach alergicznych

W patogenezie zapalenia alergicznego nadrzędną rolę przypisuje się limfocytom CD4+ TH2, które poprzez uwalnianie cytokiny, takie jak IL-4, IL-13, wpływają na wiele cech fenotypowych chorób alergicznych. Zaburzenia regulacji Th1/Th2 nie tłumaczą jednak wszystkich zjawisk immunologicznych obserwowanych w AZS i astmie. W aspekcie chorób alergicznych badany jest udział nowoodkrytych subpopulacji limfocytów pomocniczych, w tym limfocytów Th17, będących istotnym źródłem IL-17. I tak, zwiększoną liczbę Th17 oraz wzrost ekspresji IL-17 po prowokacji alergenem wykazano u chorych na astmę [10]. Wzmocniona aktywność IL-17A wpływa na pobudzenie komórek podścieliska i nabłonka oddechowego do wydzielania prozapalnych cytokin i chemokin, takich jak: IFNγ, IL-6, IL-8 oraz czynników wzrostu: G-CSF, GM-CSF. Prowadzi to do zwiększonego napływu neutrofilów do tkanek układu oddechowego i uwalniania przez nie elastaz i metaloproteinaz, które są odpowiedzialne za degradację błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej w drogach oddechowych [9, 10]. Rozważa się udział innych mechanizmów działania IL-17 mających związek z rozwojem nadreaktywności oskrzeli. Wskazywać na to może obniżone stężenie cytokin uwalnianych przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-5) u myszy pozbawionych genu dla IL-17A [11]. Ponadto u myszy uczulonych na owoalbuminę (OWA), pozbawionych receptora dla IL-17, nie dochodzi do rozwoju astmy po ekspozycji na ten alergen [12]. Z badań przeprowadzonych u myszy doświadczalnych wynika, że rozwój Th2-zależnej odpowiedzi immunologicznej możliwy jest w przypadku uczulenia zarówno drogą wziewną, jak i dootrzewnową. Z kolei odpowiedź Th17 zależna, neutrofilia i nadreaktywność oskrzeli występuje wyłącznie w przypadku uczulenia drogą wziewną, ale nie dootrzewnową [10]. Sugeruje się, że IL-17A pełni rolę czynnika odpowiedzialnego za równowagę pomiędzy zapaleniem neutrofilowym i eozynofilowym po kontakcie z alergenem. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie badania, w którym zaobserwowano, że nebulizacja owoalbuminy u uczulonych myszy z rozwiniętym już eozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych prowadziły do zwiększenia ekspresji mRNA IL-17. Podanie w iniekcji przeciwciała monoklonalnego anti-IL-17 przed nebulizacją z OWA powodowało zahamowanie chemotaksji neutrofilów oraz zwiększenie stężenia IL-5 i liczby eozynofiliów w przestrzeni oskrzelikowo-pęcherzykowej

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8579850>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8579850>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)