

Rola cytokin z rodziny interleukiny 17 w rozwoju alergicznej reakcji zapalnej w układzie oddechowym

The role of interleukin 17 cytokine family in inducing allergic inflammation in the pulmonary tract

Aleksandra Semik-Orzech, Adam Barczyk, Władysław Pierzchała

Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. med. W. Pierzchała

Summary: IL-17 family is a group of proinflammatory cytokines produced by activated memory T-cells. These cytokines play an important role in the development of cellular and humoral mechanisms of immunological responses lying at the basis of allergic disorders. The aim of this paper is to present the current knowledge on the role of interleukin 17 cytokine family in the pathogenesis of allergic disorders of the respiratory tract. IL-17A (as well as IL-17F) plays role in the development of airway hyperresponsiveness through activation of allergen-specific T-cells. Levels of IL-17A are elevated in sputum of asthmatic patients and correlate with airway hyperresponsiveness to methacholine. However, it remains fact, that the main effect of IL-17A in the pulmonary tract is recruitment of polymorphonuclear leukocytes, depending on CXCL chemokine release from stromal cells. IL-17E evokes different immunological responses. This cytokine participates in the development of Th2-cell-dependent immunological response and the coexisting pathological tissue changes. These actions take place mainly through the induction of synthesis of the Th2 cell-derived cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) and the development of eosinophilic inflammation. It is thought, that the character of the immunological response evoked by different cytokines of IL-17 family depends on the differences between the spatial structure of their fragments including disulfide bridges and that these differences determine their receptor interactions and biological functions.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 409–413

Key words: interleukin 17, cytokines, allergic diseases, pulmonary tract

Wykaz zastosowanych skrótów:

BAL (*bronchoalveolar lavage*) — popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe, CD (*cluster of differentiation*) — kompleks różnicowania (symbol z odpowiednią liczbą oznacza struktury powierzchniowe komórek), G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych, GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych i monocytarnych, GRO- α (*growth related oncogene- α*) — onkogen α związany ze wzrostem, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1, IFN- γ — interferon γ , IL — interleukina, IL-17Rh1 (*interleukin-17 receptor homologue 1*) — homolog 1 receptora dla interleukiny 17, MHC II (*major histocompatibility complex class II*) — antygen zgodności tkankowej klasy II, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) — czynnik martwicy nowotworu- α

Wprowadzenie

Centralną rolę w koordynacji kolejnych etapów reakcji alergicznych pełnią limfocyty CD4⁺ o fenotypie Th2. Uważa się, że mogą one sterować funkcjami komórek efektorowych zapalenia aler-

gicznego (m.in. limfocytów B, mastocytów, granulocytów kwasochłonnych i obojętnochłonnych) [10,13]. Obfite nacieki z komórek CD4⁺ i ich aktywowanych postaci (CD4⁺ CD25⁺), stwierdzone w nabłonku i błonie śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych, należą do cech charakterystycznych dla takich chorób alergicznych, jak astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa [10,29]. Limfocyty Th2 uczestniczą we wszystkich etapach odpowiedzi immunologicznej w przebiegu reakcji alergicznej [1,2,9], a przeprowadzone dotychczas badania wskazują, iż komórki te są również najważniejszym źródłem wielu prozapalnych cytokin i chemokin uczestniczących w zapaleniu alergicznym: IL-4, -5, -10 i IL-13 [6,11,13,16]. Wykazano, że ekspresja mRNA dla cytokin związanych z limfocytami Th2 (zwłaszcza IL-5) oraz stężenia tych cytokin w tkankach objętych reakcją alergiczną korelują z liczbą pobudzonych eozynofili [4,7,8,20,21,30], co wskazuje, iż gromadzenie i aktywacja limfocytów T CD4⁺ jest bezpośrednio związana z wywołaniem nacieku eozynofilowego.

Jednymi ze stosunkowo niedawno odkrytych cytokin (1993 r.) prozapalnych, syntetyzowanych przez zaktywowane limfocyty T pamięci CD45RO⁺, zarówno pomocnicze (CD4⁺), jak i cytotoksyczne

(CD8+), jest grupa cytokin należących do rodziny interleukiny 17 (IL-17) [18,25,31]. Istnieją liczne dowody naukowe, iż cytokiny te odgrywają istotną rolę w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego [18,25,31], w tym również w patogenezie chorób o podłożu alergicznym [19,28]. Uważa się, że IL-17A (będąca prototypową cytokiną tej grupy) może – w mechanizmie podobnym do opisanego powyżej związku pomiędzy aktywnością limfocytów Th2 a rozwojem nacieku eozynofilowego – stanowić ważne ogniwo, które w sposób pośredni łączy syntetyzujące ją limfocyty T ze zwiększonym napływem do miejsca reakcji zapalnej granulocytów obojętnochłonnych [24,31]. W licznych badaniach wykazano, że zwiększona aktywność IL-17A prowadzi do miejscowego napływu neutrofilów do układu oddechowego, głównie poprzez wpływ tej cytokiny na syntetyzowanie w komórkach podścieliska czynników chemotaktycznych dla neutrofilów (m.in. chemokin CXC) oraz czynników wzrostu dla tych komórek (G-CSF, GM-CSF) [18,22,23,26]. Jednak przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że udział IL-17A (jak również innych cytokin z tej rodziny) w rozwoju reakcji zapalnej nie ogranicza się jedynie do nasilania rekrutacji granulocytów obojętnochłonnych. Doświadczenia przeprowadzone na myszach z wyłączonym genem kodującym IL-17A [28] oraz podwyższoną ekspresją IL-17E [19] dowodzą, że cytokiny te odgrywają również istotną rolę w rozwoju komórkowych i humoralnych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej charakterystycznych dla chorób o podłożu alergicznym. Odbywa się to poprzez aktywację alergenowo-swoistych limfocytów Th1 (np. w kontaktowym zapaleniu skóry i reakcjach nadwrażliwości typu późnego) i Th2 (np. w nadreaktywności oskrzeli i eozynofilowym zapaleniu oskrzeli) [19,28].

Udział interleukiny 17A i 17F w rozwoju zapalenia alergicznego w układzie oddechowym

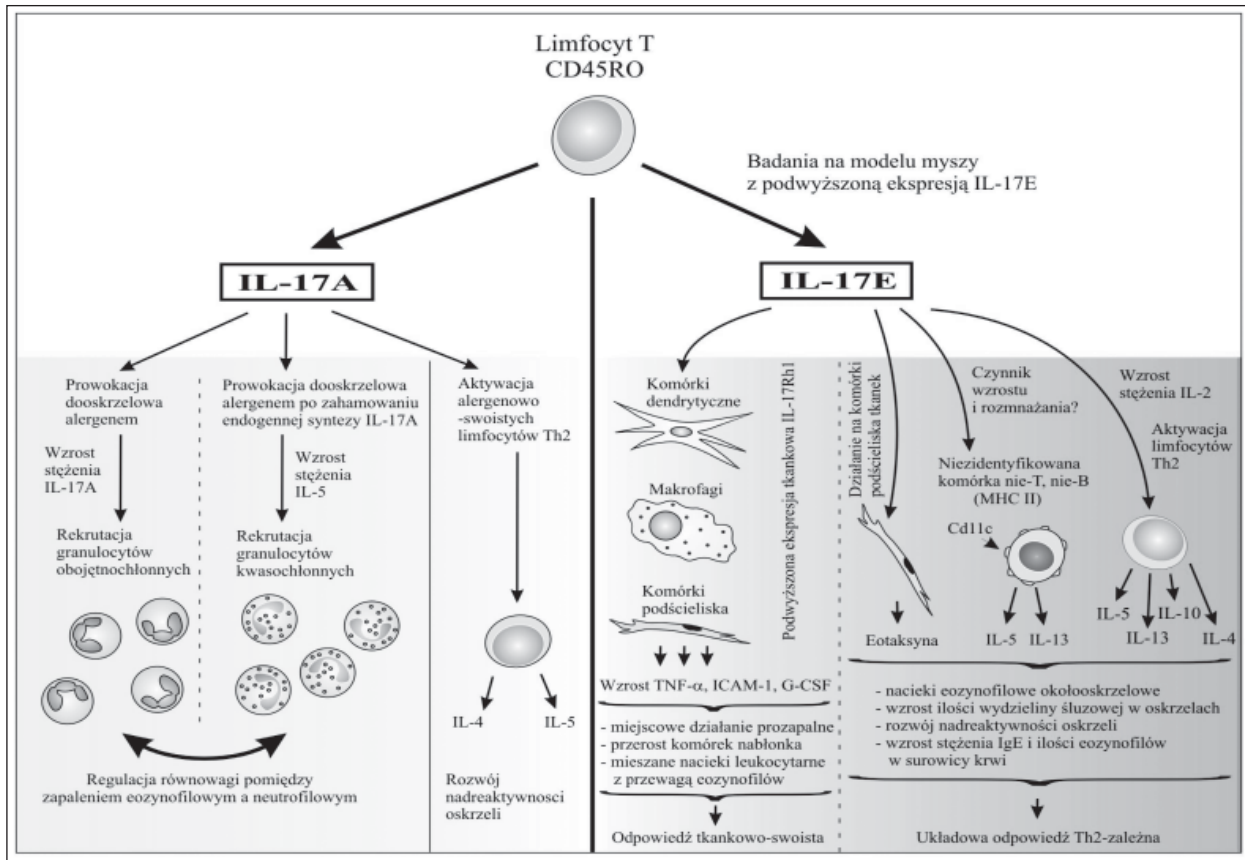
Interleukiny 17A oraz 17F charakteryzują się podobnymi funkcjami biologicznymi, związanymi z nasilaniem syntezy prozapalnych cytokin i chemokin (IFN- γ , GM-CSF i IL-6, IL-8, GRO- α), a także czynników wzrostu (G-CSF, GM-CSF) przez komórki podścieliska oraz komórki nabłonka oddechowego, co prowadzi do zwiększonej rekrutacji leukocytów wielojądrzastych do tkanek układu oddechowego [18,24,25]. Istnieją jednak dowody na to, iż oprócz rekrutacji neutrofilów i monocytów, IL-17A uczestniczy także w rozwoju niektórych mechanizmów leżących u podłoża reakcji alergicznych w układzie oddechowym [14,28,31]. Fakt ten

potwierdzają badania, które wykazały, że stężenie IL-17A jest podwyższone w płwocinie osób chorych na astmę i koreluje dodatnio z poziomem nadreaktywności oskrzeli na metacholinę [3]. Badania przeprowadzone na myszach pozbawionych genu dla IL-17A wykazały, iż cytokina ta bierze udział w rozwoju nadreaktywności oskrzeli poprzez aktywację alergenowo-swoistych limfocytów T (ryc. 1) [28]. U myszy tych obserwowano obniżone stężenia charakterystycznych dla limfocytów Th2 cytokin, odpowiedzialnych za zwiększony poziom nadreaktywności oskrzeli (IL-4 i IL-5) oraz zmniejszenie produkcji przeciwciał zależnej od aktywności limfocytów T. W tym samym badaniu [28] wykazano, iż IL-17A ma znaczenie dla rozwoju nadreaktywności oskrzeli jedynie w warunkach niewielkiego narażenia na inne, dodatkowe czynniki, odpowiedzialne za rozwój tej patologii (nie ma jednak znaczenia jako czynnik dodatkowy). W innym badaniu, przeprowadzonym na modelu astmy oskrzelowej u myszy, wykazano zwiększenie syntezy *de novo* IL-17A w płucach oraz wzrost liczby neutrofilów w BAL-u po wykonaniu wziewnej próby prowokacyjnej alergenem [14] (ryc. 1). Świadczy to, że IL-17A może stanowić ważne ogniwo pomiędzy wywołaną przez alergen aktywacją limfocytów T a wtórną rekrutacją neutrofilów do miejsca reakcji zapalnej. W powyższym badaniu wykazano także, iż zahamowanie u tych myszy endogennej syntezy IL-17A [14] zmniejszyło liczbę neutrofilów oraz zwiększyło liczbę eozynofilów i stężenie IL-5 w przestrzeni oskrzelikowo-pęcherzykowej po prowokacji alergenem. Może to świadczyć o potencjalnym znaczeniu IL-17A jako czynnika odpowiedzialnego za utrzymywanie równowagi pomiędzy zapaleniem neutrofilowym i eozynofilowym w warunkach narażenia na alergen (ryc. 1).

Interleukina 17F, będąca inną później odkrytą cytokiną z grupy IL-17, wydaje się pełnić w organizmie podobne funkcje jak IL-17A. W jednym z badań, po wykonaniu dooskrzelowej prowokacji alergenem u osób chorych na astmę, analiza komórek obecnych w BAL-u wykazała zwiększenie ekspresji genów dla IL-17F w porównaniu z komórkami uzyskanymi z BAL-u od osób po zastosowaniu placebo [17].

Udział interleukiny 17E w rozwoju zapalenia alergicznego w układzie oddechowym

W przeciwieństwie do IL-17A i IL-17F, interleukina 17E (IL-17E) uczestniczy w innych rodzajach odpowiedzi immunologicznej. Przeprowadzone dotychczas badania, mające na celu określenie biologicznych funkcji IL-17E wykazały, iż cytokina



Rycina 1. Udział cytokin z rodziny IL-17 w rozwoju reakcji immunologicznych leżących u podłoża chorób alergicznych
Figure 1. Participation of IL-17 family cytokines in the development of immunological reaction lying at the basis of allergic disorders (fotografia własna — autorstwo A. Semik-Orzech)

ta bierze udział w rozwoju odpowiedzi immunologicznej Th2-zależnej oraz charakterystycznych dla tej odpowiedzi zmian patologicznych w tkankach [19]. Działanie to odbywa się głównie poprzez indukowanie syntezy wielu cytokin przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) oraz następczy rozwój zapalenia eozynofilowego (ryc. 1). Doświadczenie przeprowadzone przez Kim i wsp. [19] na transgenicznym modelu myszy wykazujących podwyższoną ekspresję genu dla IL-17E udowodniło obecność znacznie podwyższonej liczby eozynofili i limfocytów B CD19+ w szpiku kostnym, śledzionie, węzłach chłonnych i surowicy krwi. Towarzyszyły im podwyższone stężenia IL-5, IL-13, eotaksyny i IgE w surowicy krwi. W wielu zbadanych tkankach (w tym również w płucach) stwierdzono zwiększoną ekspresję IL-2 (promującą aktywację limfocytów T), cytokin uwalnianych przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) oraz wykazano zwiększoną liczbę limfocytów CD4+ i eozynofili (ryc. 1) [19]. W związku z faktem, iż nie wykazano obecności receptora IL-17Rh1 na powierzchni mysich eozynofili, wydaje się, iż IL-17E nasila ich rekrutację do tkanek układu oddechowego pośrednio, poprzez indukowanie syntezy IL-5 i eotaksyny w komórkach podścieliska. Pomimo iż w przedsta-

wionym badaniu odpowiedź układowa miała cechy odpowiedzi Th2-zależnej, zaobserwowano istotne różnice w profilu cytokin, chemokin i cząsteczek przylegania uwalnianych w poszczególnych tkankach (np. podwyższone stężenia TNF- α i ICAM-1 w wątrobie, podwyższone stężenia G-CSF i odsetek neutrofilów w wielu innych tkankach) (ryc. 1) [19]. Zmiany obserwowane w tych tkankach charakteryzowały mieszane nacieki leukocytarne (z przewagą eozynofili) oraz przerost komórek nabłonka. W związku z tym wydaje się, iż IL-17E może jednocześnie z układową odpowiedzią Th2-zależną indukować odpowiedź immunologiczną i zmiany patologiczne tkankowo-swoiste. Biorąc pod uwagę zwiększoną ekspresję receptora IL-17Rh1 w wielu zbadanych tkankach transgenicznego modelu myszy (w tym również w tkance okołoskrzelowej), wydaje się prawdopodobne, iż IL-17E wpływa bezpośrednio na uwalnianie cytokin o miejscowym działaniu prozapalnym z komórek dendrytycznych, makrofagów i z komórek podścieliska [19]. Udział IL-17E w rozwoju odpowiedzi immunologicznej Th2-zależnej potwierdzono również, po donosowym podaniu tej cytokiny myszy, za pomocą wektora adenowirusowego [15]. W badaniu tym stwierdzono podwyższone stężenia IL-4, IL-5, IL-13 i eotaksyny

oraz zwiększoną liczbę eozynofiliów w tkance płucnej i BAL-u. W tym samym badaniu, pod wpływem donosowego podawania myszom rekombinowanej IL-17E, stwierdzono w tkance płucnej nasilone nacieki eozynofilowe oraz przerost komórek nabłonkowych, a także zaobserwowano rozwój nadreaktywności oskrzeli i zwiększenie ilości znajdującej się tam wydzieliny śluzowej (ryc. 1). Wymienione badania pokazują, iż synteza IL-17E w tkance płucnej może być przyczyną zmian patologicznych charakterystycznych dla rozwoju zapalenia alergicznego (nadreaktywność oskrzeli, nacieki eozynofilowe, zwiększone wydzielanie śluzu, zwiększony poziom IgE w surowicy krwi). Wykazano, iż głównymi mediatorami rozwoju tych patologii są IL-5 i IL-13 [15,19]. Dotychczas niezidentyfikowano komórki efektorowej dla IL-17E. W badaniach *in vitro* stwierdzono jedynie, iż jest to populacja komórek nie-T, nie-B, wykazująca ekspresję cząsteczek zgodności tkankowej klasy II oraz cząsteczki CD11c [12] (ryc. 1). Próba określenia pozostałych markerów obecnych na powierzchni pobranych z dróg oddechowych komórek syntetyzujących IL-5 i IL-13 wyeliminowała większość znanych komórek syntetyzujących te cytokiny w warunkach *in vivo* [15]. Uważa się, że IL-17E może pełnić funkcję czynnika wzrostu i różnicowania dla tej niezidentyfikowanej dotąd populacji komórek, a jej działanie prowadzi do ich nagromadzenia w błonie śluzowej oskrzeli i wzmoczonego uwalniania IL-4, IL-5 i IL-13 (ryc. 1).

Piśmiennictwo

1. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961–968.
2. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:159–173.
3. Barczyk A, Pierzchała W, Sozańska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003;97:726–733.
4. Benson M i wsp. Low levels of interferon-gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2 cytokines in children with ongoing allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:20–28.
5. Benson M i wsp. Altered levels of the soluble IL-1, IL-4 and TNF receptors, as well as the IL-1 receptor antagonist, in intermittent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:227–232.
6. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:65–71.
7. Ciprandi G i wsp. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:891–896.
8. Ciprandi G i wsp. Nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis: relationships between allergic inflam-

Podsumowanie

Istnienie znacznego podobieństwa pomiędzy sekwencjami aminokwasowymi cytokin z rodziny IL-17 mogłoby teoretycznie sugerować, że wszystkie cytokiny z tej grupy będą wykazywały podobieństwo czynnościowe [18,27]. Jednak przytoczone powyżej dowody z badań naukowych wskazują na daleko idące różnicowanie pełnionych funkcji biologicznych, szczególnie przez IL-17A i IL-17E, pomimo występowania wysokiej homologii w zakresie struktury pierwszorzędowej tych cytokin. Wydaje się, że te różnice są zależne od zmian dotyczących dodatkowych reszt cysteinowych, pozwalających na formowanie mostków dwusiarczkowych stabilizujących konkretne przestrzenne ułożenia fragmentów łańcucha polipeptydowego tych cytokin [15,27]. Z dużym uproszczeniem można powiedzieć, że IL-17A i IL-17F, które w swojej cząsteczce posiadają jedynie 6 reszt cysteinowych, wywołują głównie procesy zapalne zależne od cytokin związanych z limfocytami Th1, natomiast IL-17E, która posiada 11 reszt cysteinowych, wywołuje odpowiedź zapalną Th2-zależną [15]. Uważa się, iż różnice dotyczące końca N łańcucha aminokwasowego oraz w budowie przestrzennej fragmentów zawierających mostki cysteinowe determinują interakcje cytokin z rodziny IL-17 z ich receptorami i określają ich biologiczne funkcje, w tym również charakter wywoływanej przez nie odpowiedzi immunologicznej [15].

- mation and nasal airflow. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:34–40.
9. Durham SR. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;2:11–16.
10. Durham SR, Till SJ, Corrigan CJ. T lymphocytes in asthma: bronchial versus peripheral responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:221–226.
11. Erin EM i wsp.: Topical corticosteroid inhibits interleukin-4, -5 and -13 in nasal secretions following allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1608–1614.
12. Fort MM i wsp. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo*. *Immunity* 2001;15:985–995.
13. Foster PS i wsp. Interleukins-4, -5, and -13: emerging therapeutic targets in allergic disease. *Pharmacol Ther* 2002;94:253–264.
14. Hellings PW i wsp. Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:42–50.
15. Hurst SD i wsp. 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.

16. Kaplan AP. Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:423–431.
17. Kawaguchi M i wsp. Identification of a novel cytokine, ML-1, and its expression in subjects with asthma. *J Immunol* 2001;167:4430–4435.
18. Kawaguchi M i wsp. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1265–1273.
19. Kim MR i wsp. Transgenic overexpression of human IL-17E results in eosinophilia, B-lymphocyte hyperplasia, and altered antibody production. *Blood* 2002;100:2330–2340.
20. Kleinjan A i wsp. Increase in IL-8, IL-10, IL-13, and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa after nasal allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:441–450.
21. Kleinjan A i wsp. Preventive treatment of intranasal fluticasone propionate reduces cytokine mRNA expressing cells before and during a single nasal allergen provocation. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1476–1485.
22. Laan M i wsp. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 1999;162:2347–2352.
23. Laan M i wsp. A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF- α . *Eur Respir J* 2003;21:387–393.
24. Linden A. Interleukin-17 and airway remodelling. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:47–50.
25. Linden A, Laan M, Anderson GP. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. *Eur Respir J* 2005;25:159–172.
26. Miyamoto M i wsp. Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways. *J Immunol* 2003;170:4665–4672.
27. Moseley TA i wsp. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:155–174.
28. Nakae S i wsp. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity* 2002;17:375–387.
29. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:635–642.
30. Wilson DR i wsp. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:971–976.
31. Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:567–579.

Wpłynęła: 4.08.2006 r.

Adres: Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej,
ul. Medyków 14, Katowice 40–752, tel. (032) 252 38 31, (032)789 46 51; faks (032)252 38 31;
e-mail: pneumo@slam.katowice.pl