

# 17 tipo T ląstelės pagalbininkės ir jų reikšmė alerginės astmos patogenezėje

Ieva Bajoriūnienė, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** alerginė astma, 17 tipo T ląstelės pagalbininkės, interleukinas-17.

**Santrauka.** Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Jai formuoti svarbūs genetiniai bei daug gyvenamos ir aplinkos veiksnių. Antrojo tipo T ląstelių pagalbininkių, jų išskiriamų citokinų bei eozinofilų įtaka alerginės astmos vystymuisi įrodyta daugeliu mokslinių tyrimų. Deja, šis mechanizmas ne visada gali paaiškinti kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairovę sergant šia liga. Daugėja duomenų, rodančių, jog alergenų sukulto kvėpavimo takų uždegimo ypatumus, lėtąją ar vėlyvąją (kartais vadinamą dvifazę) astminę reakciją bei lėtinį kvėpavimo takų uždegimą lemia neutrofilai ir pakitusi jų funkcija. Pastaraisiais metais atlikti tyrimai su gyvūnų modeliais rodo 17 tipo T ląstelių pagalbininkių ir jų išskiriamų citokinų reikšmę neutrofilinio kvėpavimo takų uždegimo vystymuisi. Neutrofilų infiltracija į kvėpavimo takų nustatoma ir sergant alergine astma. Pastebėta, jog kvėpavimo takuose vyraujant neutrofilams dažnesnė sunki astmos eiga, ryškesnis plaučių funkcijos sutrikimas ir nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą gliukokortikoidais. Šiame straipsnyje nagrinėjamos kvėpavimo takų ir sisteminio uždegimo ypatybės, atkreipiamas dėmesys į 17 tipo T ląstelių pagalbininkių ir neutrofilų svarbą alerginės astmos patogenezėje.

## IVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Uždegimui padidinus bronchų reaktyvumą įvairiems dirgikliams, atsiranda bronchų obstrukcija, pasireiškianti dusulio, kosulio ar švokšimo epizodais, praeinanti savaime ar gydant [1]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, šia liga pasaulyje serga net 300 milijonų žmonių [2]. Todėl įvairių šalių mokslininkai atlieka daug klinikinių stebėjimų ir mokslinių tyrimų išsiaiškinti astmos atsiradimo priežastis, provokuojančius veiksnius, uždegimo kvėpavimo takuose ypatumus, kurie ilgainiui sąlygoja ligos progresavimą ir plaučių funkcijos sutrikimą. Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė kartu su Lietuvos mokslų taryba (LMT) rengdama nacionalinę programą „Lėtinės neinfekcinės ligos“ taip pat dalyvauja šios ligos tyrinėjimuose.

## ASTMOS FENOTIPAI

Astma yra įvairialypė liga, kurios formavimuisi svarbūs genetiniai bei daug gyvenamos ir aplinkos veiksnių. Pagrindinis astmai būdingas požymis yra kintanti kvėpavimo takų obstrukcija, pasireiškianti dusulio ar kosulio epizodais, bet išskiriami keli skirtingi astmos fenotipai [3, 4]. Svarbiausią praktinę reikšmę turi astmos skirstymas į vadinamuosius klinikinius fenotipus, kurie skiriasi pagal simptomų dažnumą ir intensyvumą, paūmėjimų skaičių, atsaką į gydymą ar konkretų vaistą, ligos progresavimo bei kvėpavimo funkcijos blogėjimo spartą ir pan.

Alerginė astma – vienas dažniausių klinikinių astmos fenotipų. Jos skiriamasis bruožas – alergeno ir pakitusio organizmo imuninės sistemos atsakas, sukiantis plaučių audinio ir sisteminį uždegimą. Greita (I tipo) padidėjusio jautrumo imuninė reakcija (pagal P. Gell ir R. Coombs, 1993) yra svarbiausia alerginės astmos patogenezės grandis.

Pagrindiniai oro alergenai, Lietuvoje sukelti alergines kvėpavimo takų ligas, yra namų dulkių erkės (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), grybeliai, jų sporos (*Penicillium*, *Aspergillum*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*), naminių gyvūnų epidermis (katė, šuo, jūrų kiaulytė, triušis ir kt.), medžių žiedadulkės (beržas, lazdynas, alksnis, ąžuolas ir kt.), žolių žiedadulkės (paprastoji šunažolė, pašarinis motiejukas, kvapnioji gardūnytė, pievinė miglė, daugiametė svidrė, pašiaušėlis, eraičinas, ir kt.), piktžolių žiedadulkės (kartusis pelynas, varputis, balanda ir kt.). Vystantis alerginei astmai, viena kitą keičia kelios fazės: įsijautrinimo, ankstyvosios bei vėlyvosios astminės reakcijos [5]. Kiekvienoje jų veikia skirtingos ląstelės ir tarpininkai. Įsijautrinimo fazėje svarbiausios yra T ląstelės pagalbininkės ir jų išskiriami citokinai (interleukinas (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13). Ankstyvoje astminės reakcijos fazėje dalyvauja IgE klasės antikūnai, putliosios ląstelės, eozinofilai. Šios ląstelės išskiria bronchokonstriktinius mediatorius: leukotrienus ir tromboksanus, toksinius baltymus, kaip antai didysis bazinis baltymas ir eozinofilų katijoninis baltymas. Manoma, kad šios biologiškai veiklios medžiagos yra svarbios astmos patogenezėje, nes dalyvauja kvėpavimo takų spindžio susiaurėjimo, padidėjusio bronchų reaktyvumo ir bronchų sienelės remodeliacijos mechanizmuose [6]. Ši ankstyva bronchų obstrukcija pasireiškia praėjus vos kelioms minutėms (kartais valandai) po specifinio alergeno patekimo į kvėpavimo takus ir yra pagrindinė bei geriausiai ištirta alerginės astmos vystymosi grandis. Vėlyvojoje astminės reakcijos fazėje dalyvauja eozinofilai, neutrofilai, T ląstelės, makrofagai, taip pat dendritinės bei bronchų epitelio ląstelės. Ši vėlyvoji bronchų obstrukcija gali kilti praėjus 2–7 valandoms po alergeno patekimo. Besitęsiantis lėtinis uždegimas sukelia struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius, o ilgai – ir plaučių funkcijos pažeidimus. Tačiau ne visiems asmenims, sergantiems alergine astma, išsivysto vėlyvoji (kitaip dar vadinama dvifazė) astminė reakcija [7]. Pagal reakcijos į alergeną rezultatus, skiriamas pacientų, kuriems pasireiškia vėlyvoji astminė reakcija, fenotipas. Mechanizmas, kodėl ne visiems asmenims po sąlyčio su alergenu pasireiškia vėlyvoji astminė reakcija, iki šiol nėra iki galo ištirtas. Daugėja duomenų, rodančių, kad alergenų sukulto kvėpavimo takų uždegimo ypatumus, lėtąją ar dvifazę astminę reakciją bei lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, lemia kitos ląstelės, kaip antai neutrofilai ir/ar pakitusi jų funkcija (chemotaksis, fagocitozė, susidariusios reaktyviosios deguonies formos, apoptozė) [8].

### T LĄSTELĖS PAGALBININKĖS ALERGINĖS ASTMOS PATOGENEZĖJE

T ląstelės pagalbininkės (Th) ir jų išskiriami citokinai yra uždegimo sergant astma reguliatoriai ir svarbiausi dalyviai. I tipo T ląstelės pagalbininkės (Th1) išskiria interferoną (IFN)- $\gamma$ , interleukiną (IL)-2, IL-12, IL-18, tumoro nekrozės faktorių (TNF)- $\alpha$ , TNF- $\beta$ . Jų veikimas lemia autoimunines ligas ir yra svarbus apsaugoti nuo viduląstelių mikroorganizmų. II tipo T ląstelės pagalbininkės (Th2) ir jų citokinai

IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 bei granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-CSF) yra reikšmingi uždegimo sergant alerginėmis ligomis veiksniai [9]. Yra duomenų, kad Th2 ir Th1 santykis taip pat svarbus reguliuojant alerginių ligų vystymąsi [10].

Mokslininkai neabejoja, jog Th2 bei eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas yra astmos patogenezės pagrindas [11]. Tačiau šis mechanizmas ne visada gali paaiškinti kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairovę sergant astma. Taigi dabarties moksliniai tyrimai yra skirti analizuoti kitas uždegimo procese dalyvaujančias ląsteles ir mediatorius. Gana dažnai aiškinat astmos patogenezę, sprendžiant gydymo taktikos klausimus, minimas uždegimo fenotipas. Pastebėta, jog kvėpavimo takuose vyraujant neutrofilams dažnesnė sunki astmos eiga, ryškesnis plaučių funkcijos sutrikimas [12, 13] ir nepakankamas atsakas į gydymą inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais [14]. Yra duomenų, rodančių, jog neutrofilai aktyviai dalyvauja ir alergeno sukeltame imuniniame atsake, ypač vėlyvojoje alerginės reakcijos fazėje [15].

Pastaraisiais metais atrasta 17 tipo T ląstelių pagalbininkių (Th17) subpopuliacija. Jos išskiria šešis citokinus: IL-17 (dar vadinamas IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (dar žinomas kaip IL-25) ir IL-17F. IL-17 šeimos citokinai reikšmingi autoimuninių ir uždegimo ligų formavimuisi [16–18]. Pastaruoju metu atlikti eksperimentiniai astmos tyrimai su gyvūnų modeliais rodo svarbią jų įtaką ir kvėpavimo ligų vystymuisi. Th17 imuninis atsakas apibūdinamas specifiniu IL-17 poveikiu struktūrinėms kvėpavimo takų ir kitoms uždegimo ląstelėms, tai sukelia prouždegimo citokinų sekreciją, kas turi įtakos neutrofilų bei makrofaagų kaupimuisi uždegimo židinyje bei skatina tęstis uždegimą.

### 17 TIPO T LĄSTELĖS PAGALBININKĖS IR JŲ REIKŠMĖ SERGANT ALERGINE ASTMA

Eksperimentinių tyrimų su alerginės astmos gyvūnų modeliais rezultatai rodo, kad Th17 ir jų citokinai (IL-17A ir IL-17F) turi įtakos antigeno sukeltai neutrofilų migracijai ir uždegimo židinių, skatina Th2 sąlygotą eozinofilų susitelkimą kvėpavimo takuose [19].

Pastarųjų metų tyrimais nustatyta, kad sergant alergine astma kraujyje padaugėja Th17 [20], jų buvo padaugėję skrepliuose, bronchų bei alveolių nuoploose [21], bronchų biopsinėje medžiagoje, paimtoje per sunkios astmos paūmėjimą [22]). Nustatyta padidėjusi IL-17 koncentracija sergančių astma skrepliuose buvo susijusi su didesniu bronchų reaktyvumu metacholinui [23], taip pat su astmos sunkumu [24]. Didesnis skaičius Th17 buvo nustatytas ir sergantiems alerginiu rinitu, atliekant kraujo mėginius *ex vivo* stimuliavus *Dermatophagoides farinae* alergenu [25]. Kitas tyrimas patvirtino *Dermatophagoides farinae* alergenų ekstrakto sukeltą T ląstelių pagalbininkių, gaminančių IL-17, egzistavimą alergine astma sergančių ligonių periferiniame kraujyje [26]. Mūsų klinikos mokslininkai tirdami pacientus, sergančius alerginiu rinitu ir alergine astma, nustatė padidėjusį Th17 kiekį periferiniame kraujyje,

lyginant su sveikais asmenimis [27]. Th17 kiekis padidėjo ir po bronchų provokacijos namų dulkių erkės *Dermaphagoides pteronyssinus* alergenu, ypač tiems asmenims, kuriems išsivystė vėlyvoji bronchų obstrukcija [28]. Tyrimų duomenys leidžia manyti, kad Th17 ir IL-17 yra svarbūs vystytis lėtinės fazės alerginiam uždegimui sergant astma.

Pastaruoju metu tyrėjų dėmesys krypta į neutrofilus ir jų vaidmenį vystantis lėtiniam alerginiam uždegimui. Nustatyta, kad neutrofilų kiekis kvėpavimo takuose padidėja esant astmos paūmėjimui. Šių ląstelių suaktyvėjusi funkcija (leukotrienų (LT) A<sub>2</sub>, LTB<sub>2</sub>, tromboksano (TX) A<sub>2</sub>, citokinių IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β, proteazių, mieloperoksidazių, adhezijos molekulių, reaktyviųjų deguonies formų, eozinofilų katijoninio baltymo susidarymas ir perteklinis išskyrimas) sukelia lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, o jam besitęsiant – sutrinka plaučių funkcija. Tyrimu nustatyta, kad įkvėpus alergeno kvėpavimo takuose padidėja IL-17 koncentracija – tai siejama su alergeno suaktyvintomis T ląstelėmis bei neutrofilų migracija į uždegimo židinį. Nustatyta, kad IL-17 gali skatinti neutrofilus susitelkti uždegimo židinyje ne tiesiogiai, o aktyvindamas bronchų struktūrines (fibroblastų, epitelio ir lygiųjų raumenų) ląsteles [29]. Nepaisant to, kad tyrimų atlikta nemažai, duomenų apie neutrofilų reikšmę alerginei astmai vystytis nepakanka.

## APIBENDRINIMAS

Alerginė astma skiriasi ne tik klinikiniais požymiais, bet ir kvėpavimo takų uždegimo pobūdžiu, nulemiančiu patofi-

ziologines ligos savybes. Pastaruoju metu ištirti ir aprašyti nauji astmos patogenezės veiksniai, kaip antai Th17, neutrofilai, bei jų funkcijų pokyčiai ir reikšmė vystytis uždegimui duoda pagrindą kitaip pažvelgti į alerginės astmos patogenezę, suprasti šios ligos ypatumus. Tai svarbu norint tinkamai gydyti alergine astma sergančius pacientus, apsaugoti nuo ligos komplikacijų, gerinti gyvenimo kokybę ir galbūt numatyti naujus profilaktikos ir gydymo metodus.

### TH17 CELLS IN THE PATHOGENESIS OF ALLERGIC ASTHMA

IEVA BAJORIŪNIENĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS, RAIMUNDAS SAKALAUSKAS  
LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

**Keywords:** allergic asthma, Th17 cells, interleukin-17.

**Summary.** Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways. It is heterogeneous disease, where many factors play a role, including genetic predisposition, life style and environment. The significance of T helper type 2 cells, their cytokines and eosinophils in allergic asthma development is evidence based. Therefore, this mechanism is not always sufficient to justify differences of inflammation and clinical symptoms of this disease. The latest data suggests that other leukocyte sub-populations may have major impact on allergen-induced airway inflammation, late (defined as dual) asthmatic reaction and persistent airway inflammation. Recently, the animal model studies showed important role of T helper type 17 cells, their cytokines and neutrophils in the development of allergic airway inflammation. Elevated levels of neutrophils have been found in the lungs of asthmatics at different steps of the development of the disease. This article analyzes the features of airway and systemic inflammation and highlights the role of T helper type 17 cells and neutrophils in pathogenesis of allergic asthma.

## LITERATŪRA

- Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danyla E, Dubakienė R et al. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas, 2007.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. Bethesda; National Institutes of Health; 2010. Available from: URL: <http://www.ginasthma.com>
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13.
- Krisiukėnienė A, Šitkauskienė B, Malakauskas K, Sakalauskas R. Peculiarities of induced sputum inflammatory cell counts in allergic versus non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)*, 2005;41(3):196–202.
- Kay AB. The role of T lymphocytes in asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:59–75.
- Devendra K, Shao AZ. Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:39–48.
- Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:896–904.
- Lommatzsch M, Julius P, Kuepper M, Garn H, Bratke K, Irmscher S et al. The course of allergen-induced leukocyte infiltration in human and experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 91–7.
- Galli S J, Tsai M, Piliponsky A M. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454:445– 54.
- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis Ch, Cramer R et al. Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. *J Exp Med*. 2004 June 7; 199(11): 1567–75.
- Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflamm.Res.* 2009;58:631–38.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368:780–93.
- Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;132:1871–75.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043–1049.
- Bloemen K, Verstraelen S, Van Den Heuvel R, Witters H, Nelissen I, Schoeters G. The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunology Letters* 2007;113:6–18.
- Toosi S, Bystryn JC. Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Medical Hypotheses*, 2010;74(4):727–8.
- Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, Minohara M, Murai H, Mihara F, Taniwaki T, Kira J. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:988–1002.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65–70.
- Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami Sh, Suto A, Watanabe N et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2 Cell-mediated Eosinophilic Airway inflammation in Mice. *Am J Respir Care Med* 2008;178:1023–32.
- Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, Mori A. Comparison of IL-17 Production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:51–54.
- Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Sep;108(3):430–8.
- Pène J, Chevalier S, Preisser L, Vénéreau E, Guilleux MH, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008;180:7423–30.
- Barczyk A, Pierzchala W, Sozańska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003;97(6):726.

*Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) redakcijoje.*