

Osteopontinas alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: osteopontinas, imuninis atsakas, alergija, astma, pneumonija.

Santrauka. Osteopontinas – fosfoglukoproteinas, kurio raiška vyksta įvairiose ląstelėse. Nuo 20 a. 9 dešimtmečio pradėta tyrinėti jo įtaka įvairioms ligoms vystytis. Šio straipsnio tikslas – remiantis mokslo literatūra, aprašyti osteopontino vaidmenį alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje. Tyrimai, atlikti su pelėmis ir pacientais, sergančiais šiomis ligomis, rodo, kad osteopontinas aktyvina uždegimo mediatorių sintezę, išsiskyrimą ir veikimą.

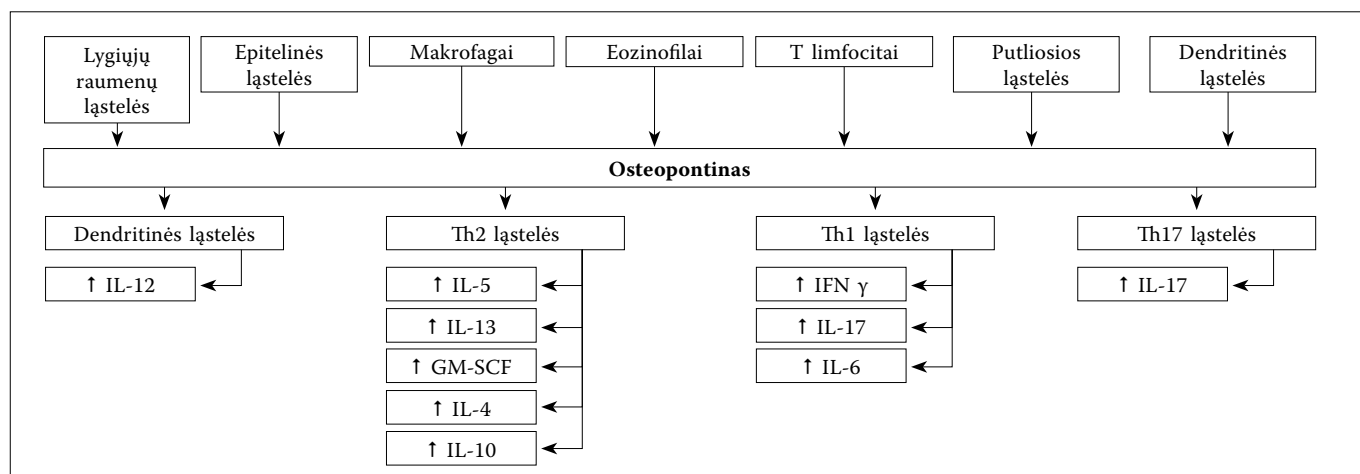
ĮVADAS

Šiuolaikinėje medicinoje nuolat gilinamasi į molekulinis ligų išsivystymo mechanizmus, kad būtų sukurti efektyvesni gydymo metodai. Nuo 20 a. 9 dešimtmečio pradėtas analizuoti osteopontinas ir jo įtaka įvairioms ligoms išsivystyti.

Osteopontinas – tai fosfoglukoproteinas, kurį išskiria įvairios ląstelės [1–5] (pav.). Jis priklauso mažų integrinų surišančių ligandų su N susijusių glikoproteinų (SIBLING) šeimai [5]. Osteopontinas turi citokinams būdingų savybių, pasižymi chemotaksio ir ląstelės signalinėmis funkcijomis [1, 3, 6–9]. Ši medžiaga geba stiprinti T limfocitų pagalbininkų 1 ir 17 (angl. *T lymphocytes helper; Th1 ir Th17*) funkcijas ir apsaugo ląsteles nuo apoptozės [1, 8]. Mokslinių tyrimų rezultatai rodo, jog osteopontinas dalyvauja IgE atsako, uždegimo ląstelių migracijos, kvėpavimo

takų fibrozės ir angiogenezės reguliacijoje [8]. Osteopontinas atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant limfocitų adheziją ir citokinų gamybą, susijusią su uždegimo procesais ir autoimuninėmis ligomis [10]. Šis baltymas gali būti dviejų formų, kurios, manoma, skiriasi savo funkcijomis: viduląstelinis ir sekretuojamas [1, 8]. Viduląstelinis osteopontino formos raiška vyksta dendritinėse ląstelėse ir reguliuoja uždegimo citokinų raišką bei Th limfocitų diferenciaciją [11]. Sekretuojama osteopontino forma turi tokį poveikį kaip Th1 išskiriami citokinai ir kaip chemotaksis daugeliui ląstelių per integrino ir CD44 receptorių [9, 12, 13]. Manoma, jog osteopontinas dalyvauja ir ląstelinio, ir greito tipo alerginių ligų patogenezėje [1].

Šio straipsnio tikslas – remiantis mokslo literatūra, aprašyti osteopontino reikšmę alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje. Apibendrinta osteopontino vaidmens analizė pateikta lentelėje.



Pav. Ląstelės, išskiriančios osteopontiną, ir jo poveikis imuniniam atsakui

Lentelė. Osteopontino vaidmuo ligų patogenezėje

Liga	Osteopontino sukeltas mediatorių pokytis	Poveikis
Astma	Didina IL-5	Skatina angiogenezę, skatina eozinofilų diferenciaciją, didina eozinofilų chemotaksį
	Didina IL-13	Didina bronchų reaktyvumą
	Didina GM-SCF	Skatina angiogenezę, pailgina eozinofilų išgyvenamumą, didina eozinofilų chemotaksį
	Mažina IL-4	Mažina kvėpavimo takų uždegimo požymius
Lėtojo tipo alerginės reakcijos	Didina IL-12	Didina kvėpavimo takų reaktyvumą, aktyvina natūraliąsias žudikes, kurios turi citolitinį aktyvumą
Eozinofilinė pneumonija	Didina IL-5	Skatina angiogenezę, skatina eozinofilų diferenciaciją, didina eozinofilų chemotaksį
	Didina IL-10	Reguliuoja eozinofilų funkciją, skatina jų kaupimąsi kvėpavimo takuose
	Didina CCL11, CCL17 ir CXCL10	Skatina eozinofilų kaupimąsi kvėpavimo takuose
Bakterijų sukeltos pneumonijos	—	Suriša ir pritraukia monocitus Opsonizuoja <i>S. agalacticae</i> ir <i>S. aureus</i> Skatina neutrofilų migraciją į bronchoalveolinį tarpą

OSTEOPONTINO ĮTAKA ALERGINIŲ LIGŲ BEI ASTMOS IŠSIVYSTYMIUI

Pastarąjį dešimtmetį plačiai tyrinėjama osteopontino įtaka alerginių ir respiracinių ligų išsivystymui. Th1 sukeltų lėtojo tipo alerginių reakcijų metu (pvz., alerginis kontaktinis dermatitas), osteopontinas sustiprina dendritinių ląstelių migraciją ir interleukino-12 (IL-12) raišką. Osteopontiną šių reakcijų metu išskiria T efektorinės ląstelės ir keratinocitai, stiprinantys nuo Th1 priklausomas alergines reakcijas ir skatinantys ligos perėjimą į lėtinę formą [1].

Tyrimų, kuriais siekta įvertinti osteopontino vaidmenį alerginio rinito patogenezėje, rezultatai skiriasi. Pelių, sergančių alerginiu rinitu, nosies gleivinėje nustatyta padidėjusi osteopontino koncentracija [14]. Paėmus biopsinės medžiagos iš žmonių, sergančių alerginiu rinitu, nosies gleivinės, nustatyta osteopontino raiška epitelinėse ląstelėse, subepitelinėse uždegimo ląstelėse ir ląstelėse, dengiančiose kraujagysles bei liaukas, tačiau, palyginus prieš ir per žiedadulkių sezoną placebo vartojusių pacientų biopsijos rezultatus, osteopontino raiškos skirtumo nebuvo [15]. Gydytas gliukokortikoidais nepaveikė ir osteopontino išsiskyrimo [15].

Eksperimentuojant su pelėmis, nustatyta, jog plaučiuose lėtinio alerginio uždegimo ir kvėpavimo takų persitvarkymo metu osteopontino išsiskyrimą reguliuoja epitelinės ląstelės ir makrofagai [6]. Tyrimai rodo, kad, stingant osteopontino, mažėja kolageno ir gleivių gamyba, o skyrus pelėms osteopontino, padidėja kvėpavimo takų reaktyvumas

ir IL-13 gamyba plaučiuose [6]. Ištyrus pelių, įsijautrinusių intraperitoninėmis ovalbumino injekcijomis, bronchų bei alveolių nuoplovas ir mRNR plaučių audinį, paaiškėjo, jog davus ovalbumino čia osteopontino kiekis padidėja [16]. Didžiausia osteopontino raiška vyksta T limfocituose [16]. Palyginus dvi grupes pelių, kurioms osteopontino stigo ir kurioms nestigo, nustatyta, jog ovalbumino gavusių pelių, kurios osteopontino stokoja, kvėpavimo takuose buvo sumažėjęs kolageno kiekis, lygiųjų raumenų plotas, gleives išskiriančių ląstelių bei uždegimo ląstelių kiekis lyginant su kita pelių grupe [3]. Ovalbumino gavusioms pelėms nustatytas sumažėjęs matrikso metaloproteinazės-2 aktyvumas, augimo faktoriaus beta 1 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus raiška. Pelių, stokojančių osteopontino ir gavusių ovalbumino, plaučiuose nustatyta sumažėjusi fibroblastų proliferacija, migracija, kolageno kiekis ir alfa lygiųjų raumenų aktino raiška lyginant su osteopontino turinčių pelių, gavusių ovalbumino, fibroblastais [3]. Ištyrus pelių, įsijautrinusių intraperitoninėmis ovalbumino injekcijomis ir gaunančių deksametazono arba izotoninio tirpalo injekcijas, bronchų bei alveolių nuoplovas ir plaučių audinį, paaiškėjo, jog gliukokortikoidai sumažina osteopontino kiekį bronchų ir alveolių nuoplovose ir mRNR bei kiekį plaučių audinyje [16].

Plačiausiai tiriama osteopontino svarba astmos patogenezėje. Astma – tai lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Ja sergantiems imunohistocheminiais tyrimais nustatoma neutrofilų, eozinofilų, limfocitų infiltracija, putliųjų ląstelių aktyvacija, epitelinių ląstelių pažeidimas [17]. Eozinofilai yra pats dažniausias alerginių kvėpavimo takų ligų, kaip antai rinitas, nosies polipozė ir astma, požymis [18]. Nustatyta, kad osteopontino kiekis susijęs su eozinofilų skaičiumi ir sužadina eozinofilų migraciją [2, 19]. Osteopontino raiška vyksta eozinofiluose ir didina GM-SCF, IL-4, IL-5 ir IL-13 aktyvumą, dalyvauja eozinofilų sukeltose angiogenezėje [2, 18]. Rekombinantinis osteopontinas skatina eozinofilų chemotaksį *in vitro* [2]. Esant alerginei astmai, osteopontinas mažina Th2 ląstelių išskirto IL-4 sąlygotą uždegimą [1]. Šis baltymas pasižymi Th2 slopinančiu poveikiu, tai patvirtina didesnė osteopontino raiška po gydymo specifine imunoterapija [1]. Tačiau ištyrus skreplius pacientų, sergančių sunkia, gydymui atsparia astma, nustatyta, jog šių pacientų skrepliuose osteopontino kiekis didesnis nei sergančių vidutinio sunkumo astma ir sveikų asmenų [4, 19]. Be to, osteopontinas susijęs su mediatoriais, dalyvaujančiais kvėpavimo takų uždegimo ir persitvarkymo procesuose: beta-1 TGF, IL-13 ir cisteinil leukotrienais [4]. Sergančių astma serume ir bronchų bei alveolių nuoplovose nustatoma padidėjusi osteopontino koncentracija [2, 20, 21]. Osteopontinas ekspresuojamas epitelio, kvėpavimo takų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse, T limfocituose, putliosiose ląstelėse ir eozinofiluose [2, 20]. Osteopontino raiška siejasi su retikulinės membranos storiu ir sergant sunkia astma yra stipresnė nei vidutinio sunkumo [20]. Nustatyta, kad serumo osteopontino koncentracija sumažėja paūmėjimų metu [20], tačiau ryšio tarp osteopontino kiekio ir ligos stiprumo nenustatyta [21].

Ląstelėms sintetinant osteopontiną, jis yra modifikuojamas: vyksta polimerizacija ir proteolitinė fragmentacija, šie procesai keičia jo biologinį aktyvumą [5]. Nustatyta, kad žmonių, sergančių astma, bronchų bei alveolių nuoplovose ir skrepliuose osteopontinas yra polimerinės ir momomerinės formos [5]. Palyginti su sveikais tiriamaisiais, astma sergantiems pacientams nustatytas mažesnis kiekis polimerinio osteopontino ir didesnis – monomerinio. Polimerinio osteopontino kiekis visų tiriamųjų bronchų bei alveolių nuoplovose buvo susijęs su padidėjusiu alveolinių makrofagų skaičiumi [5].

Pacientams, sergantiems LOPL, taip pat nustatoma padidėjusi osteopontino raiška distaliniuose kvėpavimo takuose [22].

OSTEOPONTINAS PNEUMONIJOS PATOGENEZĖJE

Osteopontinas yra citokinas, vykdamas daug funkcijų, kurios apima ir imuniteto gynybinius mechanizmus prieš mikroorganizmus [7]. Tyrimais su pelėmis buvo nustatyta, jog pelės, neturinčios osteopontino, silpniau naikina viduląstelinis patogenus [7]. Manoma, kad osteopontinas suriša monocitus, bet ne besiilsinčias T ląsteles, natūraliąsias žudikes ar B ląsteles, ir dalyvauja pritraukiant IL-1 suaktyvintus žmogaus monocitus, opsonizuoja *S. agalacticae* ir *S. aureus* fagocitozei [7]. Šiek tiek vėliau pradėta tyrinėti osteopontino įtaka įvairios kilmės pneumonijai prasidėti. Tyrimuose pelės, turinčios ir neturinčios osteopontino, buvo intranazaliniu būdu užkrėstos *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* lipopolisacharidu arba *S. pneumoniae* [23, 24]. Pneumonija susirgusioms pelėms, turinčioms osteopontino, nustatytas padidėjęs jo kiekis plaučiuose ir kraujo plazmoje [23, 24]. Praėjus šešioms valandoms nuo *K. pneumoniae* infekcijos pradžios, bakterijų kiekis abiejose grupėse buvo panašus, vėliau šis skaičius išaugo pelių, turinčių osteopontino, grupėje [24]. Osteopontinas skatino neutrofilų migraciją į bronchoalveolinį tarpą [24]. Palyginus peles, sergančias *S. pneumoniae* sukelta pneumonija, kurioms stinga osteopontino, su pelėmis, turinčiomis osteopontino, pirmosioms nustatytas lėtesnis bakterijų augimas ir mažesnis infekcinių židinių išplitimas, o praėjus 48 valandoms nuo infekcijos pradžios, – sumažėję plaučių uždegimo požymiai, mažesnė chemokinių koncentracija [23]. Pelės, kurioms stigo osteopontino, išgyveno ilgiau nei kitos grupės [23, 24]. Tačiau osteopontino stoka nedarė įtakos bakterijų augimui kraujyje po intraveninės mikroorganizmo infekcijos, todėl galima manyti, jog osteopontinas dalyvauja tik plaučiuose infekciniame procese [23].

Nustatyta, kad bronchų ir alveolių nuoplovose osteopontino kiekis reikšmingai padidėja sergant ūmine ir lėtine eozinofiline pneumonija, palyginti su vaistų sukelta eozinofiline pneumonija, hipersensityviniu pneumonitu, idiopatine intersticine pneumonija bei sveikais asmenimis [25]. Imunofluorescencijos tyrimu nustatyta, kad osteopontino raiška vyksta plaučių eozinofiluose. Padidėjusi CXCL10, CCL17 ir IL-10 koncentracija bronchų ir alveolių nuoplovose nustatyta pacientams, sergantiems eozinofil-

ne pneumonija. Sergant ūmine eozinofiline pneumonija, osteopontino kiekis koreliuoja su IL-5, IL-10, CCL11, CCL17 ir CXCL10 koncentracijomis [25].

APIBENDRINIMAS

Osteopontinas yra baltymas, kurio raiška vyksta imuninėse, epitelinėse, dendritinėse, kvėpavimo takų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse, keratinocituose. Jo vaidmuo moksliniais tyrimais nustatytas astmos, eozinofilinės pneumonijos, alerginio kontaktinio dermatito, bakterinės pneumonijos formavimosi procesuose. Sukūrus naujus gydymo metodus, kurie slopintų šį baltymą, galima pasiekti geresnių gydymo rezultatų.

OSTEOPONTIN IN PATHOGENESIS OF ALLERGIC AND RESPIRATORY DISEASE

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: osteopontin, immune response, allergy, asthma, pneumonia.

Summary. Osteopontin is phosphoglycoprotein, which is expressed by different cells. Its role in pathogenesis of different diseases was begun to investigate about XX century 9th decade. Aim of this article is to describe the role of osteopontin in pathogenesis of allergic and respiratory diseases. Studies performed on mice and patients with these diseases show that osteopontin activates synthesis, secretion and effect of inflammatory mediators.

LITERATŪRA

1. Frenzel DF, Weiss JM. Osteopontin and allergic disease: pathophysiology and implications for diagnostics and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7 (1): 93-109.
2. Puxeddu I, Berkman N, Ribatti D, Bader R, Haitchi HM, Davies DE, Howarth PH, Levi-Schaffer F. Osteopontin is expressed and functional in human eosinophils. *Allergy* 2010; 65 (2): 168-174.
3. Kohan M, Breuer R, Berkman N. Osteopontin induces airway remodeling and lung fibroblast activation in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41 (3): 290-296.
4. Delimpoura V, Bakakos P, Tseliou E, Bessa V, Hillas G, Simoes DC, Papiris S, Loukides S. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant in severe refractory asthma. *Thorax* 2010; 65 (9): 782-786.
5. Arjomandi M, Frelinger J, Donde A, Wong H, Yellamilli A, Raymond W. Secreted Osteopontin Is Highly Polymerized in Human Airways and Fragmented in Asthmatic Airway Secretions. *PLoS ONE* 2011; 6 (10): e25678.
6. Simoes DC, Xanthou G, Petrochilou K, Panoutsakopoulou V, Roussos C, Gratiou C. Osteopontin deficiency protects against airway remodeling and hyperresponsiveness in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (10): 894-902.
7. Schack L, Stapulionis R, Christensen B, Kofod-Olsen E, Skov Sørensen UB, Vorup-Jensen T, Sørensen ES, Höllsberg P. Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the alphaXbeta2 integrin. *J Immunol* 2009; 182 (11): 6943-6950.
8. Konno S, Kurokawa M, Uede T, Nishimura M, Huang SK. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011 Oct;41(10):1360-1366.
9. Morimoto J, Kon S, Matsui Y, Uede T. Osteopontin; as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Drug Targets* 2010; 11 (4): 494-505.
10. Cao Z, Dai J, Fan K, Wang H, Ji G, Li B, Zhang D, Hou S, Qian W, Zhao J, Wang H, Guo Y. A novel functional motif of osteopontin for human lymphocyte migration and survival. *Mol Immunol* 2008; 45 (14): 3683-3692.
11. Cantor H, Shinohara ML. Regulation of T-helper-cell lineage development by osteopontin: the inside story. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (2): 137-141.
12. Marcondes MC, Poling M, Watry DD, Hall D, Fox HS. In vivo osteopontin-induced macrophage accumulation is dependent on CD44 expression. *Cell Immunol* 2008; 254 (1): 56-62.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.