

Dr hab. med. Andrzej M. Fal

Katedra Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Astma oskrzelowa

Według opinii „Amerykańskiej Akademii Astmy Alergii i Immunologii” choroby alergiczne stanowią trzecią (po chorobach zakaźnych i nowotworach) grupę schorzeń o największym przyroście zachorowań i związanej z tym największej aktywności badawczej, zarówno w dziedzinie nauk podstawowych, jak i badań klinicznych i epidemiologicznych. Z tego względu monitorowanie bieżących osiągnięć w patofizjologii i klinice tych badań stanowi istotny element stałej edukacji lekarzy praktyków, a w przypadku specjalistów alergologów i astmologów absolutną konieczność.

W roku 2003 ukazał się szereg artykułów dotyczących omawianych problemów, z których do analizy w niniejszym doniesieniu wybrano cztery zagadnienia:

- opisanie powiązania białka (i genu) ADAM33 z występowaniem astmy oskrzelowej.
- rola czynników GATA 3 i T-bet w utrzymaniu równowagi pomiędzy komórkami Th1 i Th2
- nowe podejście do analizy roli eozynofila w rozwoju schorzeń alergicznych, w szczególności astmy oskrzelowej – remodelingu i nadreaktywności oskrzeli
- światowe trendy występowania astmy oskrzelowej

Opisanie powiązania białka (i genu) ADAM33 z występowaniem astmy oskrzelowej

Na początku 2002 r. został zidentyfikowany i scharakteryzowany ADAM33 (jego postać mysia i ludzka) [1]. Następnie w *Nature* [2] ukazała się praca przedstawiająca powiązanie genu ADAM33 (*A Disintegrin And Metalloproteinase*) z chorobami płuc. Przeszukiwanie genomu (*genom-wide screen*) wśród 460 białych rodzin ze Stanów Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii pozwoliło zidentyfikować locus na chromosomie 20p13, które wykazywało wysoką korelację z astmą LOD=2,94, oraz z astmą i nadwrażliwością oskrzeli LOD=3,93 [3]. Rodzina genów ADAM składa się z co najmniej 30 genów. Białka kodowane przez geny ADAM są zakotwiczone w błonie komórkowej metaloproteazami o różnorodnych funkcjach, wśród których jest m.in. eliminacja z powierzchni komórki protein, takich jak cytokiny czy ich receptory [4].

Rola ADAM33 w remodelingu oraz nadreaktywności oskrzeli pośrednio wynika z omówionych publikacji, jak i ze zwiększonej ekspresji w ludzkich fibroblastach i mięśniach gładkich w obrębie układu oddechowego. Charakter ekspresji tego genu sugeruje, że wahania w jego aktywności lub poziomie ekspresji są odpowiedzialne za bezpośrednie zaburzenia struktury dróg oddechowych, a nie działają poprzez wpływ na immunologiczną komponentę patofizjologii astmy. Wcześniej opisane funkcje rodziny białek ADAM w fuzji komórek oraz lokalnym uwalnianiu czynników wzrostu [5] mogą istotnie zwiększać rolę ADAM33

w patogenezie remodelingu tkanki płucnej. Dotychczas wydawało się, że polimorfizmy w obrębie tego locus stanowią obciążenie w populacji Brytyjczyków i Amerykanów, natomiast zarówno stopień zwiększenia ryzyka astmy i remodelingu w zależności od ekspresji, jak i istotność w innych populacjach, wymagają dalszych badań.

Rola czynników GATA 3 i T-bet w utrzymaniu równowagi pomiędzy komórkami Th1 i Th2

Równowaga pomiędzy Th1 i Th2 uważana jest za jeden z kluczowych czynników w rozwoju astmy u człowieka. Czynniki transkrypcyjne: GATA-3 i T-bet wydają się obecnie kluczowymi czynnikami w różnicowaniu tych klonów komórkowych i uważane są za podstawowe w regulacji równowagi między nimi [6,7]. Opublikowane w 2002 roku badania Yu i wsp. wykazały, że wczesny wpływ różnych antygenów (alergenu *Dermatophagoides pteronyssinus* i wirusa *varicella-zoster*) powodują trwałą zmianę w aktywności GATA-3 i T-bet, a w konsekwencji zmianę proporcji klonów Th1 i Th2 [8]. Dodatkowy argument na rzecz tezy o istotności równowagi GATA-3/T-bet wypływa z badań zespołu naukowców z Harvardu. Stwierdzili oni zmniejszenie ekspresji czynnika T-bet w komórkach limfocytów T u pacjentów z astmą oskrzelową i dodatkowo u myszy z delecją genu T-bet wykazali (przy braku obecności potencjalnych alergenów) rozwój patofizjologicznych (m.in. zapalnych) elementów charakterystycznych dla astmy oskrzelowej [9].

Nowe podejście do analizy roli eozynofila w rozwoju schorzeń alergicznych, w szczególności astmy oskrzelowej – remodelingu i nadreaktywności oskrzeli

W styczniowym (2004) wydaniu *Journal of Allergy and Clinical Immunology* opublikowany jest przeglądowy artykuł Brucea Bochnera [10]. Pomimo że nie jest to doniesienie oryginalne, można go uznać za jedną z najistotniejszych publikacji ubiegłego roku, gdyż jest swoistym *resume* badań nad aktywnością eozynofila. Artykuł stanowi przegląd i komentarz badań ostatnich lat związanych z rolą eozynofila w patogenezie schorzeń atopowych, w tym przede wszystkim astmy oskrzelowej. Akumulacja eozynofilów w tkance przebiega według wielostopniowego modelu obejmującego adhezję, chemotaksję, aktywację oraz przedłużone przeżycie tych komórek. Aktywowane eozynofile łatwiej degranulują uwalniając MBP i ECP, wolne rodniki, mediatory lipidowe (5-HETE, PGE₂, leukotrien C4), enzymy degradujące (elastaza, kolagenaza). Stężenie wymienionych substancji koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia tkanek, nadreaktywnością oskrzeli oraz ich przebudową

(remodelingiem) [11,12]. Taką hipotezę podtrzymuje kolejny artykuł opublikowany w 2003 roku [13]. Flood-Page i wsp. wykazują w nim spadek poziomu prokolagenu III i tenascyny w błonie podstawnej oskrzeli pod wpływem monoklonalnego przeciwciała przeciwko IL-5 – omalizumabu. Zmiana ta korelowała ze zmniejszeniem odsetka eozynofiliów, spadkiem ekspresji TGF- β 1 przez te komórki oraz stężenia TGF- β 1 w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Łącznie wskazują te fakty na bezpośredni udział eozynofila w promocji remodelingu.

Pozwala to na krytyczne spojrzenie na wyniki badania klinicznego opublikowanego przez Leckie i wsp. [14] z użyciem podawanego dożylnie humanizowanego przeciwciała przeciw IL-5, w którym wykazano znaczący spadek eozynofiliów we krwi i płwocinie lecz nie obserwowano wpływu tego leczenia na nadreaktywność oskrzeli i rozwój późnych konsekwencji: późnej odpowiedzi astmatycznej oraz remodelingu oskrzeli. Badanie to już wcześniej krytykowane było za niedociągnięcia merytoryczne i, w świetle przedstawionych doniesień, nie może stanowić powodu negacji roli eozynofila w patofizjologii wszystkich zjawisk astmy oskrzelowej [15].

Światowe trendy występowania astmy oskrzelowej

Problem częstości występowania astmy na świecie jest jednym z najczęściej poruszanych w dużych badaniach populacyjnych. W latach 2002/2003 ukazało się wiele doniesień na ten temat, spośród których szczególną uwagę zwracają: praca Kuurukulaaratchy'ego i wsp. prowadzona w zamkniętej populacji Wyspy Wrighta (n=1456) [16] oraz praca Chan-Yeunga i wsp. prezentująca wyniki wiejskich rejonów w Chinach (n=22561) [17]. Pierwsza z publikacji przeprowadzona w sposób profesjonalny, weryfikuje wyniki uzyskane w kwestionariuszu ISAAC za pomocą testów niespecyficznego nadreaktywności oskrzeli i diagnozy postawionej na podstawie badania i obserwacji lekarskiej. Autorzy wykazują dużą zbieżność wszystkich trzech metod. Według ISAAC w badanej populacji występowanie astmy oskrzelowej sięga 18,9%, nadreaktywność oskrzeli potwierdza 14,4%, a obserwacja lekarska 13,0% przypadków w populacji dzieci w 10. roku życia. We wszystkich trzech metodach zwraca uwagę duża zbieżność pomiędzy wiekiem pojawienia się pierwszych objawów, a pojawieniem się astmy (wiek < 3 r.ż, p<0,001), współistnieniem atopii lub innych schorzeń alergiczych (p<0,001), „czystości” środowiska w pierwszych 3 latach życia (R²=0,64, p<0,01). Podobne wnioski wyciągnęli również polscy badacze z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego [18]. Badanie chińskie przeprowadzone na 98% populacji badanego terenu na podstawie kwestionariusza *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) wykazały znacząco mniejszą niż w Kanadzie i Europie liczbę ataków astmy w poprzednich 12 miesiącach: 0,67 vs odpowiednio 3,1 i 6,9%. Stanowi to kolejne potwierdzenie słuszności „higienicznej” teorii rozwoju astmy oskrzelowej i stanowić może o zdecydowanej weryfikacji zaleceń dawanych przez lekarzy rodzicom dzieci do 3 r.ż., szczególnie obciążonych atopią.

Piśmiennictwo

1. Yoshinaka T, Nishii K, Yamada K. Identification and characterization of novel mouse and human ADAM33s with potential metalloprotease activity. *Gene* 2002; 282: 227-236.
2. van Eardewegh P, Little RD, Dupuis J i wsp. Association of ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418: 426-430.
3. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 482-489.
4. Mullberg J, Althoff K, Jostock T. The importance of shedding of membrane proteins for cytokine biology. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 27-38.
5. Black RA, White JM. ADAMs focus on protease domain. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 34-38.
6. Chakir H, Wang H, Lefebvre DE i wsp. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed celi populations: predominant role of GATA-3. *J Immunol Methods* 2003; 278: 157-169.
7. Robinson DS, Lloyd CM. Asthma: T-bet-a master controller? *Curr Biol* 2002; 12: R322-324.
8. Yu HR, Chang JC, Chen RF i wsp. Different antigens trigger different Th1/Th2 reactions in neonatal mononuclear cells (MNCs) relating to T-bet/GATA-3 expression. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 952-958.
9. Finotto S, Neurath MF, Glickman JN i wsp. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002; 295: 336-338.
10. Bochner BS. Verdict in the case of therapies versus eosinophils: The jury is still out. *JACI* 2004; 113: 3-9.
11. Agosti JM, Altman LC, Ayars GH i wsp. The injurious effect of eosinophil peroxidase, hydrogen peroxide, and halides on pneumocytes in vitro. *JACI* 1987; 79: 496-504.
12. Green RH, Brightling CE, McKenna S i wsp. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-1721.
13. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A i wsp. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *JACI* 1997; 99: 539-544.
14. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-2148.
15. Alam R, Busse WW. The eosinophil - Quo vadis. Editorial. *JACI* 2004; 113: 38-44.
16. Kuurukulaaratchy RJ, Fenn M, Twiselton R i wsp. The prevalence of asthma and wheezing illnesses amongst 10-year-old schoolchildren. *Respir Med* 2002; 96: 163-169.
17. Chan-Yeung M, Zhan LX, Tu DH i wsp. The prevalence of asthma and asthma-like symptoms among adults in rural Beijing. *China. Eur Respir J* 2002; 19: 853-858.
18. Lis G, Cichożka-Jarosz E, Gazurek D i wsp. Relationships between atopy and bronchial hyper-reactivity in Polish school age children. *Przegl Lek* 2002; 59: 780-784.