

Rola interleukiny I 6 w patogenezie wybranych chorób skóry

The role of interleukin I 6 in the pathogenesis of selected skin diseases

Dorota Purzycka-Bohdan¹, Bogusław Nedoszytko¹, Michał Żmijewski², Aneta Szczerkowska-Dobosz¹,
Monika Zabłotna¹, Roman Nowicki¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przegl Dermatol 2014; 101, 65–72

DOI: 10.5114/dr.2014.41074

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

interleukina 16, limfocyty T,
choroby skóry.

KEY WORDS:

interleukin-16, T-lymphocytes,
skin diseases.

Interleukina 16 (IL-16) jest cytokiną prozapalną o pleiotropowym działaniu na komórki układu immunologicznego. Dzięki właściwościom biologicznym, polegającym m.in. na aktywacji procesu migracji i proliferacji limfocytów T CD4+ oraz zachodzącej w nich syntezy cytokin prozapalnych, odgrywa ona istotną rolę w patogenezie wielu jednostek chorobowych, których podłożem są zaburzenia układu odpornościowego. Interleukina 16 pełni funkcję czynnika chemotaktycznego także dla innych niż limfocyty T CD4+ komórek posiadających na swej powierzchni odpowiednie dla niej receptory oraz jest regulatorem cyklu komórkowego. Interleukina ta jest wytwarzana przez komórki układu immunologicznego, m.in. limfocyty T CD4+ i CD8+, eozynofile, komórki tuczne oraz dendrytyczne, a także przez fibroblasty i komórki naskórka. Mechanizm działania IL-16 może wskazywać na jej ważną rolę w patogenezie schorzeń skóry, których istotą jest stan zapalny i naciek z limfocytów T CD4+. Zarówno IL-16, jak i skierowane przeciwko niej przeciwciała anty-IL-16 w przyszłości mogą mieć znaczenie w diagnostyce i leczeniu wielu schorzeń dermatologicznych. Niezbędne są dalsze szczegółowe badania nad sposobem uwalniania i działania biologicznego tej cytokiny, które wyjaśnią jej rolę w skomplikowanym procesie reakcji immunologicznej. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego związku IL-16 z rozwojem wybranych dermatoz, takich jak: atopowe zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid pęcherzowy, chłoniaki T-komórkowe skóry oraz łuszczyca.

ABSTRACT

Interleukin-16 (IL-16) is a proinflammatory cytokine with a pleiotropic impact on cells of the immune system. Based on its biological properties including activation of CD4+ T cell migration and proliferation and also stimulation of proinflammatory cytokine synthesis, it could be postulated that IL-16 may play an important role in the pathogenesis of many diseases associated with immunological disturbances. Interleukin-16 acts as a chemoattractant not only for T CD4+ lymphocytes, but also for other cells, which have specific receptors on their surface. Moreover, IL-16 acts as a cell cycle regulator. This cytokine is produced by cells of the immune system, i.e. T CD4+ and T CD8+ lymphocytes, eosinophils, mast cells, dendritic cells and also fibroblasts

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Dorota Purzycka-Bohdan
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Górska 37 b/26
80-292 Gdańsk
tel.: +48 503 683 756
e-mail: pdorota_87@wp.pl

and epithelial cells. The mechanism of action of IL-16 may suggest its significant role in the pathogenesis of skin disorders associated with an inflammatory reaction and infiltration composed of T CD4⁺ lymphocytes. Both this interleukin and anti-IL-16 antibodies may be useful in diagnosis and therapy of many skin diseases. Further detailed studies on the release of IL-16 and its biological functions are needed to reveal the role of this cytokine in the complex immunological process. The aim of this article is a current literature review of the relationship between IL-16 and the development of selected skin diseases: atopic dermatitis, systemic lupus erythematosus, bullous pemphigoid, cutaneous T-cell lymphomas and psoriasis.

WPROWADZENIE

Interleukina 16 (IL-16) jest cytokiną prozapalną o plejotropowym działaniu na komórki układu immunologicznego. Reguluje procesy ich aktywacji, proliferacji i migracji. Po raz pierwszy została opisana w 1982 roku przez Centera i Cruikshanka, badaczy z Uniwersytetu Medycznego w Bostonie [1]. W 1999 roku zidentyfikowano gen dla IL-16 na długim ramieniu chromosomu 15 (15q26.3) [2]. Początkowo cytokinę tę określano mianem czynnika chemotaktycznego dla limfocytów (ang. *lymphocyte chemoattractant factor* – LCF) ze względu na jej zdolność do rekrutacji i aktywacji limfocytów T [3]. W kolejnych badaniach stwierdzono, że IL-16 ma chemotaktyczne właściwości nie tylko w stosunku do limfocytów T, lecz także innych komórek wykazujących na swej powierzchni ekspresję receptora CD4, takich jak komórki tuczne, komórki dendrytyczne, eozynofile i monocyty [4, 5]. Interleukina 16 jest wytwarzana przez komórki układu odpornościowego, m.in. limfocyty T CD4⁺ i CD8⁺, eozynofile, komórki tuczne oraz dendrytyczne, a także przez fibroblasty i komórki naskórka [6]. Synteza tej interleukiny przez limfocyty T CD4⁺ odbywa się pod wpływem stymulacji przez antygen, podczas gdy w limfocytach T CD8⁺ wytwarzanie IL-16 zachodzi w sposób konstytutywny, niezależny od ich aktywacji [6, 7].

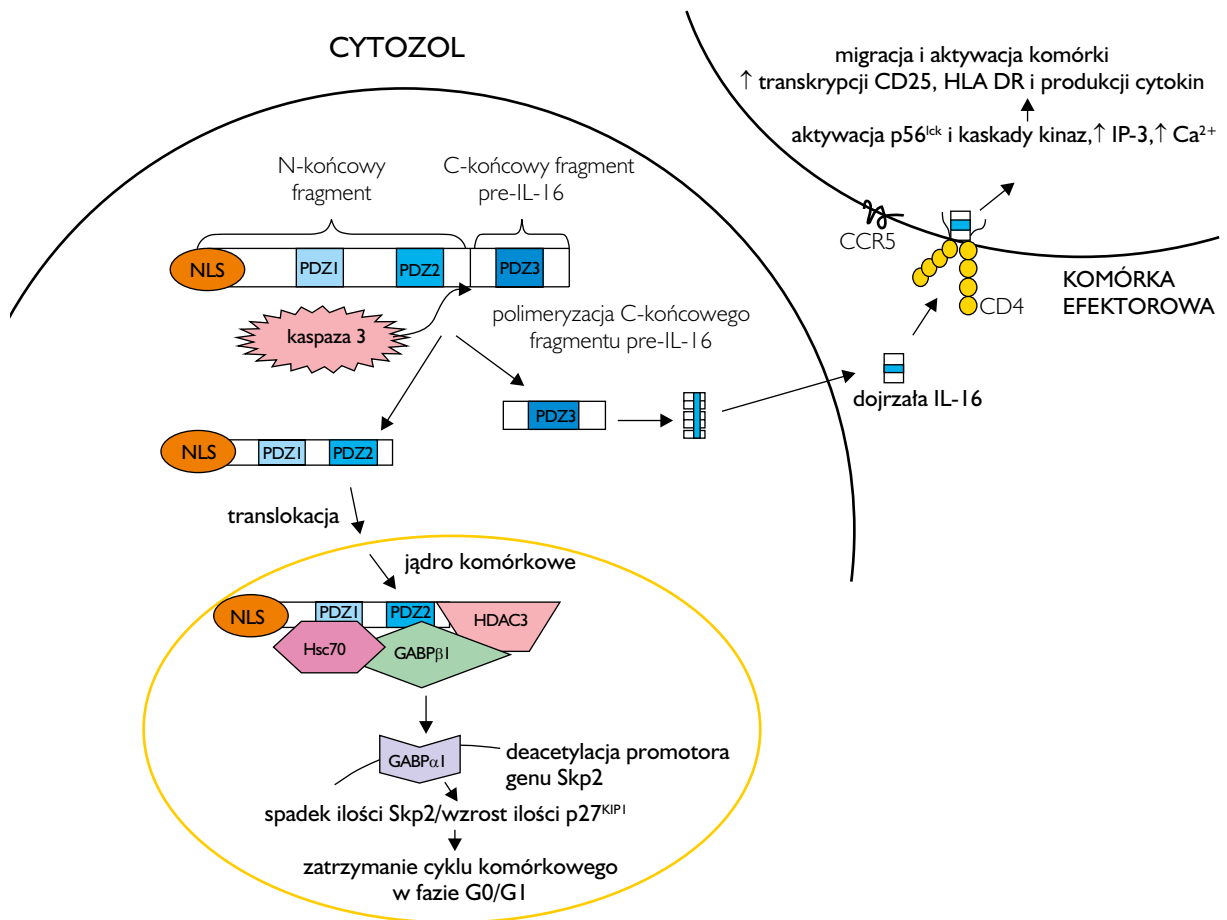
Interleukina 16 spełnia dwie podstawowe funkcje biologiczne: jest regulatorem cyklu komórkowego oraz czynnikiem chemotaktycznym dla komórek posiadających dla niej receptory. Prekursorem dla IL-16 jest pre-IL-16 – peptyd zbudowany z 631 aminokwasów, który w cytoplazmie komórek zostaje przecięty przez kaspazę 3 na fragmenty o długości 510 i 121 aminokwasów. Fragment N-końcowy o długości 510 aminokwasów dzięki obecności sekwencji lokalizacji jądrowej (ang. *nuclear localization sequence* – NLS) ulega translokacji do jądra komórkowego. W spoczynkowych limfocytach T wiąże się on z białkami HSC70 (ang. *heat shock cognate protein 70*), GABPβ1 (ang. *GA-binding protein β1 subunit*) oraz HDAC3 (ang. *his-*

tone deacetylase 3). Następnie powstały kompleks łączy się z GABPα1, co hamuje transkrypcję genu Skp2 (ang. *S-phase kinase-associated protein 2*) kodującego białko odgrywające rolę w degradacji inhibitora cyklu komórkowego – białka p27^{KIP1} [7]. W efekcie w komórce wzrasta ilość białka p27^{KIP1} i następuje zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1 (ryc. 1.) [7], natomiast w aktywowanych limfocytach T dochodzi do utraty jądrowej lokalizacji N-końcowego fragmentu pre-IL-16, najprawdopodobniej wskutek jego degradacji lub usunięcia z jądra komórkowego. W konsekwencji powoduje to wzrost ilości białka Skp2, zmniejszenie p27^{KIP1}, odblokowanie cyklu komórkowego i wzrost proliferacji komórek [7].

Złożony ze 121 aminokwasów fragment C-końcowy, uznawany za dojrzałą IL-16, ulega polimeryzacji i jest przechowywany w pęcherzykach wydzielniczych. Następnie zostaje on uwolniony poprzez egzocytozę na zewnątrz komórki, gdzie wykazuje m.in. właściwości chemotaktyczne dla komórek posiadających receptory dla IL-16 [5, 7, 8].

Interleukina 16 działa na limfocyty T dwojako: z jednej strony aktywuje proces ich migracji, proliferacji oraz zachodzącej w nich syntezy cytokin prozapalnych, z drugiej powoduje ich anergię na stymulację zależną od antygeny i pobudzenia receptora TCR [9, 10].

Dołączenie IL-16 do receptora CD4 na komórce docelowej uruchamia transkrypcję genów CD25, HLA DR oraz syntezę cytokin prozapalnych (ryc. 1.) [7]. Interleukina ta, wiążąc się z domeną D4 receptora CD4, prowadzi do jego dimeryzacji, a następnie do powstania reakcji autokatalitycznej, aktywacji kinazy tyrozynowej p56^{lck}, indukcji wtórnych przekaźników oraz wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia (Ca²⁺) i trójfosforanu inozytolu (IP3) [5, 7, 11]. Proces ten wyzwała odpowiedź komórki efektorowej w postaci jej aktywacji, migracji, wzrostu syntetyzowanych przez nią cytokin oraz transkrypcji genu receptora IL-2 (CD25) (ryc. 1.). Wykazano, że poziom IL-16 koreluje z liczbą naciekających tkanek limfo-



Rycina 1. Ogólny mechanizm działania interleukiny 16 z aktywacją proteolityczną
 Figure 1. The general mechanism of action of interleukin-16 with proteolytic activation

cytów T CD4⁺, co wskazuje na jej rolę w procesie migracji tych komórek. Skundric i wsp. stwierdzili skuteczność przeciwciał anti-IL-16 w zmniejszaniu nacieku z limfocytów T CD4⁺ [12]. Chociaż zależność pomiędzy cytokiną a receptorem została potwierdzona, obecność cząsteczki CD4 jako mediatora nie jest konieczna do pełnienia funkcji przez IL-16 [5, 13]. Interleukina ta może także działać poprzez inne receptory, takie jak tetraspanina CD9 i CCR5. W badaniach nad komórkami tuczными wykazano, że podanie przeciwciał przeciwko CD9 myszom CD4⁻ spowodowało zmniejszenie zależnej od IL-16 aktywacji tych komórek [5]. W innej pracy stwierdzono, że cytokina ta, wiążąc się z CCR5 będącym receptorem dla wielu różnych chemokin (MIP-1β, RANTES), dodatkowo wzmacnia aktywację limfocytów układu Th1 [14]. Interleukina 16 pobudza limfocyty T do zwiększania powierzchniowej ekspresji receptora dla IL-2 oraz białka MHC klasy II [5]. Istnieją dowody na synergistyczne działanie IL-16 i IL-2 w procesie aktywacji komórek T [15]. Wykazano również hamujący wpływ tej interleukiny na mediowaną mitogenem produkcję IL-2 [16]. Wydaje się, że funkcje IL-16 są odmienne w róż-

nych typach komórek. Plejotropowe działanie IL-16 przejawia się także w hamowaniu przez nią sekrecji IL-5 przez krążące we krwi obwodowej komórki T, produkcji immunoglobulin E (IgE) przez limfocyty B oraz syntezy IL-13 przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej [17]. Interleukina ta nasila jednak wytwarzanie przez monocyty wielu cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF-α, IL-1β i IL-15, oraz związaną z nimi indukcję reakcji zapalnej [8, 9]. Podanie rekombinowanej IL-16 powoduje zahamowanie replikacji HIV w zainfekowanych komórkach, co sugeruje udział tej cytokiny w odpowiedzi na infekcję wirusową [18].

Ze względu na działanie plejotropowe IL-16 jest przedmiotem badań dotyczących patogenezy różnorodnych jednostek chorobowych, m.in. astmy [19], choroby wieńcowej [20], cukrzycy typu 1 [21], autoimmunologicznych chorób tarczycy [22] i nowotworów [23]. Zarówno cytokina, jak i skierowane przeciwko niej przeciwciała w przyszłości mogą mieć znaczenie w diagnostyce i leczeniu wielu chorób, w tym schorzeń dermatologicznych.

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest częstą przewlekłą dermatozą zapalną. W etiopatogenezie AZS, obok defektu bariery naskórkowej, czynników genetycznych, środowiskowych i uwarunkowań psychicznych, wymienia się przede wszystkim podłoże immunologiczne [24]. W przebiegu choroby dochodzi do nadprodukcji immunoglobulin E, nadmiernej aktywacji komórek Langerhansa, wzmożonej ekspresji receptora CD23 na komórkach jednojądrzastych, zwiększenia uwalniania histaminy z komórek tucznych oraz zaburzeń równowagi odpowiedzi Th1- i Th2-komórkowej. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują na istotną rolę limfocytów T CD4+ w nasilaniu stanu zapalnego skóry oraz przewagę subpopulacji limfocytów Th2 wytwarzających interleukiny, m.in. IL-4 i IL-5 [25]. Przesunięcie profilu cytokinowego w stronę układu Th2 wiąże się również ze zmniejszoną produkcją IFN- γ i TNF- α , co w konsekwencji zwiększa ryzyko wystąpienia wtórnych infekcji skóry [25]. Infiltracja komórek CD4+ w ostrym okresie zmian w przebiegu AZS skłania do poszukiwania przyczyny ich nadmiernej syntezy, aktywacji i migracji do skóry. Wydaje się, że IL-16, będąca czynnikiem wzrostowym i chemotaktycznym w stosunku do komórek T CD4+, odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby. Liczne prace poświęcone immunomodulującym właściwościom tej cytokiny wskazują na jej znaczenie w powstawaniu i utrzymywaniu reakcji zapalnej w AZS. Ze względu na możliwy związek między limfocytami T CD4+ i IL-16 u chorych na AZS Laberge i wsp. przeprowadzili badanie, w którym oceniali poziom mRNA IL-16 w wycinkach z ostrych i przewlekłych skórnych zmian atopowych oraz we fragmentach skóry osób zdrowych [26]. Ponadto na podstawie badania immunocytochemicznego określano liczbę naciekających skórę limfocytów T CD4+ we wszystkich trzech rodzajach biopłatów. Przy wykorzystaniu techniki hybrydyzacji *in situ* zaobserwowano, że największa liczba komórek wykazujących ekspresję mRNA IL-16 znajduje się w obrębie ostrych ognisk zapalnych, zarówno w obrębie naskórka, jak i w skórze właściwej [26]. Podobne spostrzeżenia dotyczyły liczby naciekających limfocytów T CD4+ [26]. Na tej podstawie potwierdzono ścisły związek cytokiny z komórkami mającymi na swej powierzchni receptor CD4. Zasugerowano, że IL-16 odgrywa ważną rolę w ich rekrutacji do skóry u osób chorych na AZS. W innych badaniach wykazano statystycznie większe stężenia IL-16 w surowicy u dzieci z AZS w porównaniu z grupą kontrolną [27, 28]. Na podstawie stwierdzonej korelacji pomiędzy stężeniem tej cytokiny i stopniem zaawansowania choroby ocenianym według wskaźnika SCORAD (ang. *Severity Scoring of*

Atopic Dermatitis) zasugerowano jej rolę jako surowiczego markera do monitorowania przebiegu AZS [27, 28]. W przeprowadzonych kilka lat wcześniej badaniach u pacjentów pediatrycznych z AZS Belloni Fortina i wsp. wykazali istotne zwiększenie stężenia IL-16 w surowicy, choć w tym przypadku nie korelowało ono ze stopniem nasilenia procesu chorobowego [29]. Badania nad rolą IL-16 prowadzono również u osób dorosłych chorujących na AZS. Analizy wykazały statystycznie większe stężenie IL-16 w surowicy chorych w porównaniu z grupą kontrolną [30, 31]. Stężenie krążącej we krwi cytokiny zmniejszyło się znamiennie po zastosowaniu leczenia miejscowego przy użyciu glikokortykosteroidów i takrolimusu. Stężenie to korelowało ze stopniem nasilenia procesu chorobowego [30, 31]. Obserwacja ta stanowi potwierdzenie wpływu IL-16 na zaostrzenie AZS. Ponadto wykazano zależność pomiędzy stężeniem tej cytokiny w surowicy a poziomem przeciwciał IgE u osób z AZS [32]. Powyższe spostrzeżenia stanowią podstawę do uznania istotnej roli IL-16 w patogenezie schorzenia, chociaż mechanizm zwiększonej produkcji tej cytokiny u chorych na AZS nie jest w pełni poznany. Nawet gdy zmiany skórne ustępują, w surowicy osób chorych nadal stwierdza się zwiększone stężenie IL-16. Zjawisko to tłumaczy fakt, że upośledzona bariera naskórkowa u chorych na AZS sprzyja utrzymywaniu się przetrwałej subklinicznej odpowiedzi zapalnej w skórze na zwiększoną syntezę cytokin krążących we krwi obwodowej [31].

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą przebiegającą z zajęciem wielu różnych narządów, w tym skóry, której istotą jest tworzenie się autooprzeciwciał. Schorzenie powstaje na tle nieznanego, złożonego zaburzenia układu odpornościowego, co prowadzi do rozwoju procesu zapalnego tkanek i narządów. W aktywnej postaci SLE stwierdza się odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych, m.in. niedokrwistość, leukopenię czy małopłytkowość. Cechą charakterystyczną SLE jest występowanie przeciwciał przeciwjądrowych, zwłaszcza przeciwciał anty-dsDNA. Istotną rolę w regulacji produkcji autooprzeciwciał odgrywają swoiste limfocyty T CD4+, które poprzez zwiększoną syntezę IL-4 i IL-6 aktywują limfocyty B. W wyniku nadmiernego wytwarzania przeciwciał powstają i odkładają się kompleksy immunologiczne, co powoduje zapalenie ściany małych naczyń krwionośnych skóry i narządów wewnętrznych. Zaburzenia dotyczące limfocytów T CD4+ obserwowane u chorych na SLE mogą być związane z działaniem IL-16. Postuluje się, że mechanizm nadmiernej syntezy IL-16 w SLE może

być efektem „błędnego koła”, wynikającym z zaburzeń w uwalnianiu szeregu cytokin, które wzajemnie na siebie oddziałują. W konsekwencji zwiększa się stężenie interleukin prozapalnych, w tym IL-16 [33]. Na istotną rolę tej cytokiny w patogenezie SLE zwrócono uwagę w pracy opublikowanej przez Lee i wsp., w której wykazano, że stężenie IL-16 w surowicy chorych na SLE jest znacząco większe w porównaniu z grupą kontrolną [33]. Stężenie IL-16 ściśle korelowało ze stopniem zaawansowania choroby, co mogłoby wskazywać na przydatność jej oznaczania jako markera aktywności SLE [33]. Ponadto stwierdzono, że stężenie IL-16 w surowicy nie było zwiększone u osób zdrowych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku SLE [34]. Wiele badań zwraca uwagę na istotną rolę limfocytów T CD8+ oraz na zaburzenia stosunku liczby limfocytów T CD4+ do CD8+ w patogenezie SLE [10, 26, 35, 36]. Prace te dowodzą, że dominującą populacją komórek są limfocyty T CD8+, będące głównym producentem IL-16 [35, 36]. U osób chorych stwierdza się obniżenie wskaźnika CD4+/CD8+ oraz zwiększenie ekspresji antygeny HLA-DR na komórkach T, zwłaszcza CD8+, co świadczy o ich nasilonej aktywacji [37]. W przebiegu SLE aktywowane limfocyty T CD8+, poprzez uwalnianie takich czynników, jak IL-16, indukują nieprawidłowości w zakresie limfocytów T CD4+, co prowadzi do ich anergii czy apoptozy [10, 35]. W konsekwencji następują zaburzenia regulacji układu odpornościowego, obniżenie stosunku komórek CD4+/CD8+ oraz zmniejszenie stężenia IL-2 [16, 36]. Obniżony wskaźnik CD4/CD8 odnotowano również w mieszanej chorobie tkanki łącznej, podczas gdy w innych schorzeniach, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa czy zapalenie skórno-mięśniowe, stosunek ten był prawidłowy bądź nieco zwiększony [10]. Matsushita i wsp. wykazali, że u badanych chorych na SLE wraz z poprawą stanu klinicznego po zastosowaniu terapii hormonami steroidowymi zmniejszyło się stężenie IL-16 oraz zwiększyła się liczba limfocytów T CD4+, a tym samym zwiększył wskaźnik CD4/CD8 [10]. Podobny efekt uzyskano dzięki zastosowaniu cyklosporyny, chociaż leczenie nie wpłynęło na stężenie IL-16 [10]. Dowodzi to, że u chorych na SLE IL-16 nie jest uniwersalnym miernikiem skuteczności terapeutycznej.

PEMFIGOID PĘCHERZOWY

Pemfigoid pęcherzowy (ang. *bullous pemphigoid* – BP) jest autoimmunologicznym schorzeniem skóry należącym do grupy chorób pęcherzowych. Klinicznie objawia się występowaniem dużych, dobrze napiętych pęcherzy na niezmiennym lub rumieniowym podłożu. W patogenezie pemfigoidu obok

przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom błony podstawnej (BP180 i BP230) stwierdza się zaburzenia w produkcji cytokin i mediatorów reakcji zapalnej. W surowicy chorych oraz w płynie pęcherzowym występuje zwiększone stężenie cytokin układu Th2, takich jak IL-4, IL-5, IL-6, oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-2 [38]. Jak wykazano w badaniach przeprowadzonych przez Maeda i wsp., kluczowy dla formowania się zmian pęcherzowych jest wczesny naciek skóry przez aktywowane limfocyty T CD4+ i eozynofile [37]. Poszukując przyczyny migracji limfocytów T do skóry, Frezzolini i wsp. wskazali na istotną rolę IL-16 jako czynnika chemotaktycznego w stosunku do tych komórek [38]. Okazało się, że u osób chorych występuje znacząco większe stężenie tej cytokiny zarówno w surowicy, jak i w płynie pęcherzowym w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach immunohistochemicznych wykazano w przebiegu pemfigoidu zwiększoną ekspresję IL-16 na keratynocytach i naciekających naskórek limfocytach T CD4+ w obrębie zmian skórnych. Zastosowanie doustnej terapii glikokortykosteroidami obok poprawy klinicznej spowodowało znaczącą redukcję autoprzeciwciał i krążącej we krwi IL-16 [37]. Poza migracją limfocytów interleukina ta nasila uwalnianie się cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6, IL-15 i czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor* – TNF), oraz zwiększa ekspresję receptora dla IL-2 na komórkach CD4+, co w konsekwencji prowadzi do ich aktywacji i proliferacji. Pobudzone limfocyty Th2 mają zdolność aktywacji i rekrutacji do skóry wytwarzających IL-16 eozynofilów, co stanowi pierwszy etap w procesie uszkodzenia skóry w przebiegu pemfigoidu. Uważa się, że wraz z rozwojem choroby IL-16 produkowana przez keratynocyty i naciekające skórę eozynofile zostaje uwolniona do krwi, gdzie powoduje rekrutację i migrację do skóry autoreaktywnych limfocytów T CD4+ Th2 oraz odpowiada za nasiloną syntezę cytokin prozapalnych, podtrzymując proces tworzenia się pęcherzy [38].

CHŁONIAK T-KOMÓRKOWY SKÓRY

Chłoniak T-komórkowy skóry (ang. *cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL) jest schorzeniem rzadkim, występuje głównie u osób między 40. a 60. rokiem życia. Najczęstszą postacią CTCL jest ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF) oraz zespół Sezary'ego. Obraz kliniczny CTCL cechuje różnorodność zmian skórnych, a objawy zależą od stadium zaawansowania choroby. Rozpoznanie opiera się na ocenie cech klinicznych, histopatologicznych, cytologicznych, molekularnych i immunofenotypowych. Patogeneza choroby nie jest w pełni poznana. Rozwój CTCL wiąże się z niekontrolowaną monoklonalną proliferacją

i napływem limfocytów T do skóry. Populacja limfocytów naciekających skórę podlega ciągłej stymulacji przez antygeny (bakteryjne, wirusowe, autoantygeny lub superantygeny) i stopniowo się rozrasta. Prawdopodobnie na skutek tej niekontrolowanej proliferacji następuje nagromadzenie się mutacji, które z czasem prowadzą do transformacji nowotworowej limfocytów. Nie wskazano dotąd czynnika, który odpowiadałby za ten proces. Ze względu na potwierdzoną rolę IL-16 jako czynnika wzrostu i czynnika chemotaktycznego dla limfocytów T CD4+ wydaje się, że uzasadnione są badania nad znaczeniem tej interleukiny w patogenezie CTCL. Z przeprowadzonych dotychczas analiz wiele wskazuje na ważną rolę cytokin w rozwoju chłoniaków. Asadullah i wsp. wykazali istotnie większą ekspresję mRNA dla IL-15 i IL-16 w skórze zajętej przez proces rozrostowy w przebiegu MF w porównaniu ze skórą osób zdrowych [39]. Interesujący jest fakt, że poziom tej ekspresji korelował ze stopniem zaawansowania choroby. W obrębie zmian naciekowych typowych dla cięższej fazy MF stwierdzano odpowiednio większy stosunek limfocytów T CD4+/CD8+ [39]. Autorzy badania sugerują, że IL-15, hamując apoptozę, doprowadza do niekontrolowanej produkcji limfocytów T, natomiast IL-16, która ma dodatkowe właściwości chemotaktyczne, rekrutuje limfocyty T CD4+ do skóry, niezależnie od stymulacji antygenowej [39]. Ponadto IL-16 reguluje ekspresję receptora dla IL-2, która jest czynnikiem proliferacji limfocytów T CD4+ i której stężenie wzrasta w przebiegu MF. Wyniki badań immunohistochemicznych i badań metodą hybrydyzacji *in situ* wykazały, że głównym źródłem IL-16 w MF są naciekowe limfocyty T CD4+ [39]. Opierając się na podobnych spostrzeżeniach, Blaschke i wsp. [40] wysunęli hipotezę patogenezy MF. Interleukina 16 produkowana przez naciekające skórę limfocyty T CD4+ na wczesnym etapie choroby stanowi sygnał chemotaktyczny dla pozostałych limfocytów krążących we krwi obwodowej [40]. Następnie, pod wpływem indukowanej przez IL-16 aktywacji napływających limfocytów oraz zwiększenia lokalnej produkcji IL-2, dochodzi do proliferacji i w konsekwencji do dalszej ich akumulacji [40]. Jednoczesna sekrecja czynników chemotaktycznych i stymulujących umożliwia powstanie swego rodzaju „mikrośrodowiska skóry”, które sprzyja rozwojowi procesu zapalnego i zmian typowych dla MF [40]. Badania przeprowadzone przez Richmond i wsp. sugerują, że również w zespole Sezary’ego występuje ścisły związek między stężeniem IL-16 a infiltracją skóry przez limfocyty T CD4+ [41]. U chorych dochodzi do wzrostu stężenia tej cytokiny w surowicy wraz z nasileniem procesu chorobowego. Korelacja jest na tyle znamienna, że niektórzy autorzy sugerują oznaczanie IL-16 w surowicy jako potencjalnego markera diagnostycznego zespołu Sezary’ego [41]. W pra-

widlowych limfocytach T ekspresja fragmentu N-końcowego pre-IL-16 jest obecna zarówno w cytoplazmie, jak i w jądrze komórkowym. W wyniku mutacji w regionie PDZ1 N-końcowy fragment pre-IL-16 po przejściu do jądra komórkowego nie może związać się z białkiem HSC70, co skutkuje aktywacją białka Skp2 i uruchomieniem cyklu komórkowego [7]. Dodatkowo inaktywacja jądrowej formy IL-16 wiąże się ze zwiększeniem aktywności kaspazy 3 w cytozolu oraz wzrostem ilości C-końcowego fragmentu pre-IL-16 i jego sekrecji poza komórkę [7, 42]. W rezultacie nadmiernie uwalniana dojrzała postać IL-16 indukuje odpowiedź w zmienionych nowotworowo limfocytach T, co prowadzi do ich migracji i proliferacji [7]. Wydaje się, że podobny efekt mogłaby powodować mutacja domeny sekwencji lokalizacji jądrowej NLS, warunkującej przejście przez błonę jądrową. Niekontrolowany wzrost limfocytów T w przebiegu CTCL może być więc związany z utratą jądrowej lokalizacji N-końcowego fragmentu pre-IL-16 [42].

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca jest częstym przewlekłym schorzeniem zapalnym skóry. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy schorzenie to uznawane jest za chorobę kompleksową, o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia. W indukowaniu procesu chorobowego istotną rolę odgrywa wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Badania asocjacyjne całego genomu (ang. *genome-wide association studies* – GWAS), które przyczyniły się do ujawnienia wielu genów kandydatów mogących odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy, stanowią obecnie najnowszy kierunek badań genetycznych [43]. Odkryte dotychczas markery genowe, do których należą polimorfizmy genetyczne związane z sygnalizowaniem zależnym od IL-12, IL-17, IL-23 i NF- κ B, potwierdzają immunologiczne podłoże choroby [43]. Wiele doniesień naukowych wskazuje na ważną rolę układu immunologicznego w patogenezie łuszczycy [44, 45]. Zmiany skórne wynikają z nadmiernej proliferacji komórek naskórka i skrócenia czasu przejścia keratynocytów z warstwy podstawnej do warstwy rogowej [44, 45]. U osób zdrowych naskórek odnawia się średnio około 26–28 dni, podczas gdy u chorych na łuszczycę czas ten wynosi jedynie 3–4 dni [44]. Uważa się, że za inicjację tej nadmiernej proliferacji odpowiada nieprawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny, zwłaszcza limfocyty Th1, oraz związana z nimi produkcja cytokin (IL-2, TNF- α i IFN- γ) [46, 47]. Na istotną rolę komórek T w powstawaniu zmian łuszczycowych wskazują zarówno obserwacje kliniczne, jak i badania doświadczalne. Wykazano, że limfocyty T izolowane od chorych na łuszczycę selektywnie

wzmagają proliferację keratynocytów w warunkach *in vitro* [48]. Z przeprowadzonych badań eksperymentalnych na myszach SCID (ang. *severe combined immunodeficiency*) wynika, że śródskórna iniekcja pobranych od pacjentów patologicznych limfocytów T CD4+ powoduje rozwój typowych zmian łuszczycowych w obrębie fragmentu przeszczepionej, wcześniej zdrowej ludzkiej skóry [49]. Okazało się również, że skuteczność terapii za pomocą cyklosporyny A [50], przeciwciał monoklonalnych anty-CD4 [51], toksyny limfocytów T [52] oraz promieniowania UV [53] wiąże się z redukcją liczby limfocytów T w skórze osób z łuszczycą. Zaburzenia w układzie immunologicznym nie są ograniczone jedynie do skóry. Stwierdzono 3-krotnie wyższy poziom limfocytów Th1 we krwi chorych w porównaniu z osobami zdrowymi [44]. Potwierdzono skuteczność leków immunosupresyjnych w terapii łuszczycy [44]. Powyższe dowody stanowią podstawę do uznania istotnej roli podłoża immunologicznego w patogenezie tej choroby. Mimo to nadal nie odkryto czynnika, który jest źródłem toczącego się procesu zapalnego oraz przyczyną wzrostu liczby limfocytów T CD4+, ich aktywacji i migracji do skóry. Ze względu na plejotropową aktywność IL-16 oraz jej bezpośredni wpływ na migrację i proliferację limfocytów T wydaje się, że mogłaby ona odgrywać istotną rolę w patogenezie łuszczycy. Jak dotąd w piśmiennictwie nie opisywano jednak wpływu IL-16 na powstawanie i podtrzymywanie zmian łuszczycowych.

PODSUMOWANIE

Interleukina 16 jest cytokiną o działaniu plejotropowym. Mechanizm funkcjonowania tej interleukiny może wskazywać na jej znaczącą rolę w patogenezie schorzeń skóry, których istotą jest stan zapalny i naciek z limfocytów T CD4+. Niezbędne są dalsze szczegółowe badania nad sposobem uwalniania i działania biologicznego IL-16, które wyjaśnią jej znaczenie w skomplikowanym procesie reakcji immunologicznej leżącej u podłoża wielu dermatoz.

Piśmiennictwo

- Center D.M., Cruikshank W.W.: Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. I. Identification and characterization of chemoattractant activity for lymphocytes from mitogen-stimulated mononuclear cells. *J Immunol* 1982, 128, 2563-2568.
- Kim H.S.: Assignment of human interleukin 16 (IL16) to chromosome 15q26.3 by radiation hybrid mapping. *Cytogenet Cell Genet* 1999, 84, 93.
- Schreiber S.: Monocytes or T cells in Crohn's disease: does IL-16 allow both to play at that game? *Gut* 2001, 49, 747-748.
- Chupp G.L., Wright E.A., Wu D., Vallen-Mashikian M., Cruikshank W.W., Center D.M. i inni: Tissue and T cell distribution of precursor and mature IL-16. *J Immunol* 1998, 161, 3114-3119.
- Qi J.C., Wang J., Mandadi S., Tanaka K., Roufogalis B.D., Madigan M.C. i inni: Human and mouse mast cells use the tetraspanin CD9 as an alternate interleukin-16 receptor. *Blood* 2006, 107, 135-142.
- Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M.: Interleukin 16. *J Leukoc Biol* 2000, 67, 757-766.
- Richmond J., Tuzova M., Cruikshank W., Center D.: Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol* 2014, 229, 139-147.
- Zhang Y., Center D.M., Wu D.M., Cruikshank W.W., Yuan J., Andrews D.W. i inni: Processing and activation of pro-interleukin-16 by caspase 3. *J Biol Chem* 1998, 273, 1144-1149.
- Mathy N.L., Scheuer W., Lanzendorfer M., Honold K., Ambrosius D., Norley S. i inni: Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology* 2000, 100, 63-69.
- Matsushita M., Hayashi T., Ando S., Sekigawa I., Iida N., Hashimoto H. i inni: Changes of CD4/CD8 ratio and interleukin-16 in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2000, 19, 270-274.
- Mahindra A., Anderson K.C.: Role of interleukin 16 in multiple myeloma pathogenesis: a potential novel therapeutic target? *J Natl Cancer Inst* 2012, 104, 964-965.
- Skundric D.S., Dai R., Zakarian V.L., Bessert D., Skoff R.P., Cruikshank W.W. i inni: Anti-IL-16 therapy reduces CD4+ T-cell infiltration and improves paralysis and histopathology of relapsing EAE. *J Neurosci Res* 2005, 79, 680-693.
- Mathy N.L., Bannert N., Norley S.G., Kurth R.: Cutting edge: CD4 is not required for the functional activity of IL-16. *J Immunol* 2000, 164, 4429-4432.
- Lynch E.A., Heijens C.A., Horst N.F., Center D.M., Cruikshank W.W.: Cutting edge: IL-16/CD4 preferentially induces Th1 cell migration: requirement of CCR5. *J Immunol* 2003, 171, 4965-4968.
- Parada N.A., Center D.M., Kornfeld H., Rodriguez W.L., Cook J., Vallen M. i inni: Synergistic activation of CD4+ T cells by IL-16 and IL-2. *J Immunol* 1998, 160, 2115-2120.
- Ogasawara H., Takeda-Hirokawa N., Sekigawa I., Hashimoto H., Kaneko Y., Hirose S.: Inhibitory effect of interleukin-16 on interleukin-2 production by CD4+ T cells. *Immunology* 1998, 96, 215-219.
- Baumann R., Rabaszowski M., Stenin I., Tilgner L., Gartner-Akerboom M., Scheckenbach K. i inni: Nasal levels of soluble IL-33R ST2 and IL-16 in allergic rhinitis: inverse correlation trends with disease severity. *Clip Exp Allergy* 2013, 43, 1134-1143.
- Amiel C., Darcissac E., Truong M.J., Dewulf J., Loyens M., Mouton Y. i inni: Interleukin-16 (IL-16) inhibits human immunodeficiency virus replication in cells from infected subjects, and serum IL-16 levels drop with disease progression. *J Infect Dis* 1999, 179, 83-91.
- Affi S.S., ElArab A.E., Mostafa S.Y.: Interleukin 16 (IL-16) in asthma and allergic rhinitis. A comparison between upper and lower airways. *Egypt J Immunol* 2004, 11, 31-36.
- Tong Z., Li Q., Zhang J., Wei Y., Miao G., Yang X.: Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J Int Med Res* 2013, 41, 1049-1056.
- Meagher C., Beilke J., Arreaza G., Mi Q.S., Chen W., Salojin K. i inni: Neutralization of interleukin-16 protects nonobese diabetic mice from autoimmune type 1 diabetes by a CCL4-dependent mechanism. *Diabetes* 2010, 59, 2862-2871.
- Gu X., Zheng L., Chen X., Ruan L., Zhang H., Ge S. i inni: Elevated serum IL-16 and RANTES levels in patients with

- autoimmune thyroid diseases and modulation by methimazole therapy. *Horm Metab Res* 2012, 44, 482-487.
23. **Zhang T., Wang H.:** Variants of interleukin-16 associated with gastric cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, 14, 5269-5273.
 24. **Nowicki R.:** Atopowe zapalenie skóry w praktyce. Corneitis, Wrocław, 2013.
 25. **Kędzierska A., Kapińska-Mrowiecka M., Czubak-Macugowska M., Kaszuba-Zwoińska J., Pryjma J.:** Produkcja cytokin typu Th1 i Th2 przez aktywowane jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMCs) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry – związek ze stanem klinicznym i kolonizacją skóry przez *Staphylococcus aureus*. *Postep Derm Alergol* 2004, 21, 180-189.
 26. **Laberge S., Ghaffar O., Boguniewicz M., Center D.M., Leung D.Y., Hamid Q.:** Association of increased CD4+ T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102, 645-650.
 27. **Wu K.G., Li T.H., Chen C.J., Cheng H.I., Wang T.Y.:** Correlations of serum interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24, 15-23.
 28. **Frezzolini A., Paradisi M., Zaffiro A., Provini A., Cadoni S., Ruffelli M. i inni:** Circulating interleukin 16 (IL-16) in children with atopic/eczema dermatitis syndrome (AEDS): a novel serological marker of disease activity. *Allergy* 2002, 57, 815-820.
 29. **Belloni Fortina A., Tonin E., Pigozzi B., Romano I., Michelotto G., Alaibac M.:** IL-16 serum level in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006, 19, 841-845.
 30. **Masuda K., Katoh N., Okuda F., Kishimoto S.:** Increased levels of serum interleukin-16 in adult type atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2003, 83, 249-253.
 31. **Angelova-Fischer I., Hipler U.C., Bauer A., Fluhr J.W., Tsankov N., Fischer T.W. i inni:** Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis from laboratory parameters to clinical scores. *Br J Dermatol* 2006, 154, 1112-1117.
 32. **Nagy G., Gáspár K., Irinyi B., Gál M., Tumpek J., Gyimesi E. i inni:** Association between serum IL-16 levels and the degree of sensitization in patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011, 156, 69-74.
 33. **Lee S., Kaneko H., Sekigawa I., Tokano Y., Takasaki Y., Hashimoto H.:** Circulating interleukin-16 in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1998, 37, 1334-1337.
 34. **Lard L.R., Roep B.O., Verburgh C.A., Zwinderman A.H., Huizinga T.W.:** Elevated IL-16 levels in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease severity but not with genetic susceptibility to lupus. *Lupus* 2002, 11, 181-185.
 35. **Sekigawa I., Matsushita M., Lee S., Maeda N., Ogawara H., Kaneko H. i inni:** A possible pathogenic role of CD8+ T cells and their derived cytokine, IL-16, in SLE. *Autoimmunity* 2000, 33, 37-44.
 36. **Shah D., Kiran R., Wanchu A., Bhatnagar A.:** Relationship between T lymphocyte subsets and cortisol in systemic lupus erythematosus. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2009, 7, 213-219.
 37. **Maeda N., Sekigawa I., Iida N., Matsumoto M., Hashimoto H., Hirose S.:** Relationship between CD4+/CD8+ T cell ratio and T cell activation in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999, 29, 166-170.
 38. **Frezzolini A., Cianchini G., Ruffelli M., Cadoni S., Puddu P., De Pittà O.:** Interleukin-16 expression and release in bullous pemphigoid. *Clin Exp Immunol* 2004, 137, 595-600.
 39. **Asadullah K., Haeussler-Quade A., Gellrich S., Hanneken S., Hansen-Hagge T.E., Döcke W.D. i inni:** IL-15 and IL-16 overexpression in cutaneous T-cell lymphomas: stage-dependent increase in mycosis fungoides progression. *Exp Dermatol* 2000, 9, 248-251.
 40. **Blaschke V., Reich K., Middel P., Letschert M., Sachse F., Harwitz S. i inni:** Expression of the CD4+ cell-specific chemoattractant interleukin-16 in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 658-663.
 41. **Richmond J., Tuzova M., Parks A., Adams N., Martin E., Tawa M. i inni:** Interleukin-16 as a marker of Sézary syndrome onset and stage. *J Clin Immunol* 2011, 31, 39-50.
 42. **Curiel-Lewandrowski C., Yamasaki H., Si C.P., Jin X., Zhang Y., Richmond J. i inni:** Loss of nuclear pro-IL-16 facilitates cell cycle progression in human cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2011, 121, 4838-4849.
 43. **Szczerkowska-Dobosz A., Rębała K.:** Genetyka łuszczycy – od badań serologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu. *Przeegl Dermatol* 2011, 98, 377-383.
 44. **Reich A., Szepietowski J.:** Aspekty genetyczne i immunologiczne w patogenezie łuszczycy. *Wiad Lek* 2007, 60, 270-276.
 45. **Nedoszytko B.:** Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. *Postep Derm Alergol* 2008, 25, 20-33.
 46. **Wrone-Smith T., Nickoloff B.J.:** Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996, 98, 1878-1887.
 47. **Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T., Walters I.B., Krueger J.G.:** The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 752-759.
 48. **Prinz J.C., Gross B., Vollmer S., Trommler P., Strobel L., Meurer M. i inni:** T cell clones from psoriasis skin lesions can promote keratinocyte proliferation in vitro via secreted products. *Eur J Immunol* 1994, 24, 593-598.
 49. **Nickoloff B.J., Wrone-Smith T.:** Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999; 155, 145-158.
 50. **Ellis C.N., Gorsulowsky D.C., Hamilton T.A., Billings J.K., Brown M.D., Headington J.T. i inni:** Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986, 256, 3110-3116.
 51. **Morel P., Vincent C., Wijdenes J., Revillard J.P.:** Down-regulation of cell surface CD4 molecule expression induced by anti-CD4 antibodies in human T lymphocytes. *Cell Immunol* 1992, 145, 287-298.
 52. **Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R., Estes L., Woodworth T.G., Gottlieb A.B. i inni:** Response of psoriasis to a lymphocyte selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995, 1, 442-447.
 53. **Baker B.S., Swain A.F., Griffiths C.E., Leonard J.N., Fry L., Valdimarsson H.:** Epidermal T lymphocytes and dendritic cells in chronic plaque psoriasis: the effects of PUVA treatment. *Clin Exp Immunol* 1985, 61, 526-534.

Otrzymano: 12 I 2014 r.

Zaakceptowano: 28 I 2014 r.