

**PRACA POGLĄDOWA**

# Rola procesów autoimmunologicznych w patomechanizmie astmy oskrzelowej

## The role of autoimmune processes in the pathomechanism of bronchial asthma

Barbara Rogala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa obejmującego badania nad udziałem reaktywności autoimmunologicznej w patofizjologii astmy oskrzelowej. Badania na ten temat dotyczą przede wszystkim astmy niealergiczej, późno zdiagnozowanej, o ciężkim przebiegu, z częstymi zaostrzeniami wymagającymi stosowania glikokortykosteroidów systemowych. Zwrócono również uwagę na współwystępowanie astmy i chorób autoimmunologicznych.

### SŁOWA KLUCZOWE

autoreaktywność, astma ciężka, współistnienie astmy i chorób autoimmunologicznych.

### ABSTRACT

The data regarding the role of autoimmunity in asthma pathomechanism has been reviewed. The issue mainly concerns the patients with severe, late onset, nonallergic asthma with the history of frequent exacerbation requiring systemic corticosteroids. In the context of the problem discussed the coexistence/mutual exclusion of autoimmune diseases in mentioned.

### KEY WORDS

autoimmunity, severe asthma, coexistence of asthma and autoimmune diseases.

### ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, e-mail: [barbara.rogala@sum.edu.pl](mailto:barbara.rogala@sum.edu.pl), [sekretariat@szpitalceglana.pl](mailto:sekretariat@szpitalceglana.pl)

Astma oskrzelowa jest chorobą heterogenną o wysoce złożonej patofizjologii, która – podobnie jak choroby autoimmunologiczne – jest uwarunkowana zaburzeniami regulacji immunologicznej. Uważa się, że te dwie grupy chorób wzajemnie się wykluczają. Wynika to ze scholastycznego postrzegania zróżnicowania odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów typu Th1 i Th2. Takie rozumienie patomechanizmu astmy jako choroby mediowanej tylko aktywnością typu Th2 jest zbyt dużym uproszczeniem. Dotyczy to zwłaszcza astmy o ciężkim przebiegu, późno zdiagnozowanej, niealergiczej [1–3].

U chorych z astmą wykazano obecność w surowicy przeciwciał przeciw receptorom  $\beta_2$ -adrenergicznym i przeciwciał przeciwjądrowych. Stwierdzono również przeciwciała przeciw keratynie komórek nabłonka oskrzeli. Przeciwciała te należą do klasy IgG, co stanowi zagrożenie rozwojem reakcji cytotoksycznej zależnej od aktywacji dopełniacza. Znane są badania, które dostarczyły dowodów na obecność przeciwciał przeciw kolagenowi 5, zewnątrzkomórkowemu białku macierzy i przeciwciał skierowanych przeciw innym białkom nabłonka oskrzeli. Przeciwciała przeciw antygenom nabłonka i cytokeratynie powodują uszkodzenie bariery epitelialnej, co inicjuje upośledzenie struktury oskrzeli i procesów naprawczych. Uwrażliwia to nabłonek na drażniące działanie środowiska zewnętrznego, alergeny, infekcje i powoduje napływ eozynofili, mastocytów i neutrofilów. Aktywacja tych komórek prowadzi do rozwoju przewlekłego zapalenia w obrębie drzewa oskrzelowego. Obecność przeciwciał klasy IgG przeciw desmosomom warunkującym kohezję komórek nabłonka potwierdzono również u chorych na astmę współistniejącą z polipami nosa.

W badaniach dotyczących oceny autoprzeciwciał w surowicy chorych na astmę, ich zróżnicowanej swoistości nie potwierdzono jednoznacznie związku między obecnością tych przeciwciał a obrazem klinicznym choroby. Ponadto ich obecność wykazano tylko u części chorych. Spowodowało to brak szerszego zainteresowania tą obserwacją.

W kolejnych latach stwierdzono obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciw peroksydazie eozynofili w płwocinie chorych na astmę niedostatecznie odpowiadającą na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-IL-5. Wyniki badań spowodowały ponowne zainteresowanie rolą mechanizmów autoreaktywnych w patogenezie astmy [4–8].

Immanentną cechą astmy jest przewlekły odczyn zapalny toczący się w obrębie drzewa oskrzelowego. Choroby autoimmunologiczne są definiowane poprzez obecność autoprzeciwciał o swoistości skierowanej przeciw własnym tkankom i strukturom. Ten autotoksyczny stres prowadzi do rozwoju przewlekłych procesów zapalnych, uszkodzenia struktur tkankowych i upośledzenia procesów napraw-

czych. Choroby autoimmunologiczne obejmują grupę schorzeń o różnej chorobowości i śmiertelności, dotyczących wielu narządów i tkanek (toczeń rumieniowaty rozsiany) i narządowo swoistych (choroba Hashimoto, choroba Leśniowskiego-Crohna). Autoprzeciwciała są markerem choroby autoimmunologicznej, jednak ich obecność nie jest jednoznaczna z rozpoznaniem choroby.

Przyjmuje się, że zaburzenie równowagi na poziomie aktywacji Th1 i Th2 powoduje wystąpienie choroby autoimmunologicznej lub alergii. Takie rozumienie tego zjawiska odpowiada danym epidemiologicznym, które wskazują na istotnie mniejszą częstość występowania alergii i astmy u pacjentów z chorobami autoreaktywnymi. Są jednak dane, które podają w wątpliwość takie uproszczone, zbyt schematyczne podejście do problemu. Obserwowano istotnie większą zapadalność na choroby autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, guzkowe zapalenie tętnic, u pacjentów z astmą o ciężkim przebiegu. Choroby te pojawiły się kilka lat po ciężkim zaostrzeniu astmy wymagającym hospitalizacji [9]. W badaniach przeprowadzonych na Tajwanie obejmujących kohortową liczbę chorych trwających 11 lat stwierdzono 2,6 razy większą częstość występowania astmy u chorych cierpiących na toczeń rumieniowaty w porównaniu z populacją bez choroby autoimmunologicznej [10]. Podobne są wyniki badań przeprowadzone na kohorcie urodzeniowej w Finlandii, obejmujące ponad 60 tysięcy urodzeń. W badaniach tych stwierdzono istotnie większą częstość występowania astmy w czasie pierwszych 7 lat życia u dzieci chorych na celiakię [11]. O znaczeniu procesów autoimmunologicznych w astmie przekonują również wyniki badań na poziomie molekularnym. Istnieją dane, które wskazują, że polimorfizm genu receptora dla IL-4, istotnie związany z alergią i astmą, występuje u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty, choroba Leśniowskiego-Crohna. Ponadto potwierdzono tożsamość genu zlokalizowanego na chromosomie 5q 31.1 p w astmie, chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów [12, 13].

Zróżnicowane znaczenie kliniczne autoprzeciwciał o różnej swoistości oznaczanych u chorych na astmę kwestionuje postrzeganie tych markerów autoreaktywności immunologicznej jako dowodu na udział procesów autoimmunologicznych w patogenezie astmy. Należy jednak zauważyć istotne elementy tego zjawiska. Autoprzeciwciała oznaczane w surowicy chorych na astmę należą do klasy IgG. Przeciwciała te występują u chorych na astmę niealergiczną, którzy nie mają cech atopii, o ciężkim przebiegu, z częstymi zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji i stosowania glikokortykosteroidów systemowych.

Należy uznać za cenne opinie, które podkreślają zasadność postrzegania znaczenia miejscowych procesów autoreaktywnych odpowiedzialnych za toczący się w drogach oddechowych proces zapalny podobnie do miejscowego odczynu charakteryzującego klasyczne choroby autoimmunologiczne. Tkanka limfoidalna dróg oddechowych jest miejscem produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciw strukturom oskrzeli, z których niektóre wykazują swoistość tożsamą ze swoistością autoprzeciwciał występujących w zespole Sjogrena lub reumatoidalnym zapaleniu stawów. Upośledzenie procesów naprawczych spowodowanych aktywnością tych przeciwciał odpowiada za ciężki przebieg choroby. Poparciem takiej koncepcji są wyniki badań, które wskazują na obecność w płwocinie indukowanej przeciwciał przeciw peroksydazie eozynofilów, przeciwciał przeciwjądrowych (ANAs) u chorych na astmę eozynofilową niedostatecznie odpowiadającą na glikokortykosteroidy. W biopatach oskrzeli tych chorych występują nacieki złożone z eozynofilów i komórek plazmatycznych, limfocytów T i B, co tłumaczy miejscową produkcję autoprzeciwciał [14, 15].

Dane te pokazują, że astma nie jest tylko typową chorobą mediowaną wyłącznie aktywnością typu Th2 inicjowaną uczuleniem na alergeny zewnątrzpochodne. Różnicowanie endotypowe jest cechą tej choroby.

Badania na poziomie komórkowym i molekularnym pozwalają wyróżnić astmę z dominacją odpowiedzi typu Th2, Th17 i słabo wyrażoną odpowiedzią typu Th2/Th17. Komórki efektorowe limfocytów typu Th2 odgrywają rolę w chorobach autoimmunologicznych, takich jak zespół hipereozynofilowy i eozynofilowe zapalenie przetyku.

Wyniki badań dotyczących tego zagadnienia wykazują, że procesy autoimmunologiczne w astmie odbywają się głównie w obrębie drzewa oskrzelowego. Udowodniono korelację pomiędzy stężeniem przeciwciał IgG skierowanych przeciw peroksydazie eozynofilów i ANAs w płwocinie a stopniem ciężkości astmy. Zależności takich nie obserwowano w surowicy. Peroksydaza eozynofilów i wolne ziarnistości eozynofilów są znamienne patogene oraz są wskaźnikiem aktywności astmy. W astmie późno zdiagnozowanej z utrzymującą się eozynofilią, prawidłowym stężeniem IgE, przewlekłym zapaleniem zatok i naciekami eozynofilów w drzewie oskrzelowym zachodzi miejscowa produkcja autoprzeciwciał przez tkankę limfoidalną oskrzeli. Zjawisko to odpowiada za przewlekanie się procesu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego i ciężki przebieg choroby [16–18].

Zasadnicze elementy patomechanizmu astmy oskrzelowej podobnie nie wykazują związku ze stopniem ciężkości choroby. Należy zauważyć pewne odrębności jakościowe i ilościowe w obrębie tego zagadnienia. Dotyczy to szczególnie astmy niealergiczej o ciężkim przebiegu.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Hargreave FE, Nair P. The definition and diagnosis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1652-1658.
- Hasenberg M, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood* 2014; 124: 700-709.
- Okada H, Kuhn C, Bach JF. The "hygiene hypothesis" for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 1-9.
- Venter JC, Fraser CM, Harrison LC. Autoantibodies to beta 2-adrenergic receptors: a possible cause of adrenergic hyporesponsiveness in allergic rhinitis and asthma. *Science* 1980; 207: 1361-1363.
- Nahm DH, Lee YE, Yim EJ, et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1536-1539.
- Liu M, Subramanian V, Christie C, et al. Immune response to self-antigens in asthma patients: clinical and immunopathological implications. *Hum Immunol* 2012; 73: 511-516.
- Kwon B, Lee HA, Choi GS. Increased IgG antibody-induced cytotoxicity against airway epithelial cells in patients with allergic asthma. *J Clin Immunol* 2009; 29: 517-523.
- Agache I, Duca L, Anghel M, Pamfi G. Antinuclear antibodies in asthma patients—a special asthma phenotype. *J Allergy Asthma Immunol* 2009; 8: 49-52.
- Hemminki K, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent autoimmune or related disease in asthma patients; clustering of diseases or medical care? *Ann Epidemiol* 2010; 20: 217-222.
- Shen TC, Tu Cy, Lin CL, et al. Increased risk of asthma in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 496-499.
- Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could Th1 and Th2 disease coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 781-783.
- Wan YI, Shrine NR, Sole Artigas M, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax* 2012; 67: 762-768.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211-1221.
- Wenzel SE, Vitari CA, Shenke M, et al. Asthmatic granulomaosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 501-507.
- Nair P, Ochkur ST, Protheroe C, et al. Eosinophil peroxidase in sputum represents a unique biomarker of airway eosinophilia. *Allergy* 2013; 68: 1177-1184.
- Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, et al. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 301ra129.
- Sallustro F, Lanzavecchia A. Human Th17 cells in infection and autoimmunity. *Microbes Infect* 2009; 11: 620-621.
- Bhalla A, Mukherjee M, Parameswaran N. Airway eosinophilopoietic and autoimmune mechanisms of eosinophilia in severe asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018; 38: 639-654.