

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Rola naturalnych komórek limfoidalnych w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych u dzieci

The role of innate lymphoid cells in chronic rhinosinusitis in children

Marta Mucha¹, Paweł Majak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Klinika Pulmonologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

STRESZCZENIE

Naturalne komórki limfoidalne należą do komórek wrodzonego układu immunologicznego. Ich główną rolą jest regulacja odpowiedzi immunologicznej na infekcyjne i nieinfekcyjne bodźce prozapalne. Odgrywają kluczową rolę w etiologii przewlekłego nieżytu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) dzięki zdolności do szybkiego reagowania i kształtowania mikrośrodowiska cytokinowego. Rozwój PZZP u dzieci ukazuje interakcję między dysbiozą i odpowiedzią zapalną błon śluzowych układu oddechowego.

SŁOWA KLUCZOWE

naturalne komórki limfoidalne, przewlekłe zapalenie błony śluzowej, dysbioza, dzieci.

ABSTRACT

Natural lymphoid cells belong to the cells of the innate immune system. Their main role is to regulate the immune response to infectious and non-infectious inflammatory stimuli. They play a key role in the etiology of chronic rhinosinusitis (CRS) due to their ability to react quickly and shape the cytokine microenvironment. The development of CRS in children demonstrates the interaction between dysbiosis and the inflammatory response of the respiratory mucosa.

KEY WORDS

innate lymphoid cells, chronic rhinosinusitis, dysbiosis, children.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Marta Mucha, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska,
e-mail: marta.latek91@gmail.com

WSTĘP

Przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) stanowi prawdziwe wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności. Uważa się, że prawie 15% populacji cierpi na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, z największą częstością występowania u dzieci [1]. Co więcej, ryzyko niedodiagnozowania PZZP u dzieci wydaje się realne, biorąc pod uwagę obserwowaną w praktyce codziennej częstość występowania objawów, których współistnienie stanowi kryterium rozpoznania: utrzymujące się przez 3 miesiące objawy, takie jak niedrożność nosa, obecność wydzieliny w przedsionku nosa i/lub na tylnej ścianie gardła z towarzyszącym kaszlem lub bólem/rozpierzaniem twarzy. Rozwój objawów PZZP u dzieci rozpoczynających kontakt z rówieśnikami (początek żłobka lub przedszkola) jest zjawiskiem spodziewanym i fizjologicznym z uwagi na wysoką i przewlekłą stymulację mikrobiologiczną niedojrzałego jeszcze układu immunologicznego. U części dzieci PZZP prowadzi jednak do wielu miejscowych i ogólnoustrojowych powikłań, takich jak zapalenia uszu, szczególnie w przypadku przewlekłej niedrożności nosa, wzrost częstości występowania infekcji, wzrost ryzyka wystąpienia objawów astmy wczesnodziecięcej, wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych ma duży wpływ na pogorszenie jakości życia dzieci i ich rodzin. Leczenie jest długotrwałe i często trudne do akceptacji przez małych pacjentów i ich opiekunów [2, 3]. Z pewnością etiologia PZZP jest wieloczynnikowa i zależna od indywidualnej podatności genetycznej oraz warunków środowiskowych. Tłem do rozwoju przewlekłego zapalenia w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych u dzieci jest sieć interakcji między lokalną mikrobiotą i jej metabolitami oraz wrodzonym i nabytym układem odporności [4–7]. Kluczowymi komórkami wrodzonego układu odporności odpowiedzialnymi za lokalne mikrośrodowisko cytokinowe, a także za kierunek lokalnej odpowiedzi immunologicznej są naturalne komórki limfoidalne (*innate lymphoid cells* – ILC) [8].

NATURALNE KOMÓRKI LIMFOIDALNE – PODSTAWY BIOLOGICZNE

Naturalne komórki limfoidalne to grupa komórek układu immunologicznego, stanowiąca element odporności wrodzonej. Zaangażowane są w obronę organizmu przed infekcjami spowodowanymi przez drobnoustroje, jak również w formowaniu tkanki limfoidalnej oraz regulacji naprawy uszkodzonych tkanek wynikających z infekcji i urazów [9, 10]. ILC odzwierciedlają fenotypy i funkcje limfocytów T. Obecnie zostały opisane

trzy typy: ILC1, ILC2 oraz ILC3, które odpowiadają odpowiednio limfocytom CD4+ T helper 1 (Th1), Th2 i Th17. Wszystkie trzy typy ILC są zlokalizowane głównie w błonach śluzowych i stanowią ważne regulatory barier nabłonkowych. Przeciwnie do limfocytów nie mają receptorów dla antygenów, nie ulegają ekspansji pod wpływem stymulacji i nie podlegają selekcji klonalnej. Jednak odpowiadają bardzo szybko na sygnał z miejsca zakażenia lub urazu, produkując grupy białek – cytokin, które kierunkują odpowiedź zapalną. Komórki ILC charakteryzuje morfologia limfoidalna: brak ekspresji genu RAG, który jest odpowiedzialny za rekombinację genów kodujących receptory limfocytów T (TCR), w wyniku czego brakuje powierzchniowej ekspresji TCR, a ponadto nie ma markerów fenotypowych komórek szpikowych i dendrytycznych. Na powierzchni komórek ILC występują receptory dla IL-2 (CD25) oraz IL-7 (CD127) konieczne do różnicowania i podstawowej aktywności [9–11].

ILC1

ILC1 są aktywowane przez IL-12, IL-15 i IL-18. Komórki ILC1 oraz komórki NK są wymagane do obrony żywiciela przed wewnątrzkomórkowymi patogenami wirusowymi i bakteryjnymi. Komórki ILC1 demonstrują ekspresję czynnika transkrypcyjnego T-bet. W przeciwieństwie do komórek NK, ILC1 wykazują ekspresję CD127/IL-7 Ra i nie wykazują ekspresji czynnika transkrypcyjnego neomezoderminy. Dodatkowo ILC nie posiadają cząstek powierzchniowych komórek, które są powszechnie stosowane do identyfikacji pozostałych typów komórek odpornościowych, w związku z czym są definiowane jako linia ujemna (Lin⁻). Ważną cechą ILC1 jest ich zdolność do szybkiego reagowania na patogeny. Funkcja wartownicza umożliwia im szybkie tworzenie środowiska prozapalnego przez produkcję cytokin IFN- γ i TNF- α , która ogranicza replikację wirusa i rekrutuje inne komórki odpornościowe do miejsca infekcji. Gdy pamięć immunologiczna jest jeszcze niewykształcona, ILC1 mogą służyć jako pierwsza linia obrony, aby ograniczyć rozprzestrzenianie się wirusa i zaalarmować inne komórki odpornościowe. W tym kontekście komórki ILC1 mogą też być bardziej istotne u małych dzieci, które jeszcze nie utworzyły układu odpornościowego na bazie czynników adaptacyjnych [12–15].

ILC2

ILC2 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko dużym zewnątrzkomórkowym patogenom, takim jak pasożyty, i aktywują zapalenie typu 2 i naprawę tkanek. Ponadto wymagają ekspresji czynnika transkrypcyj-

nego GATA-3 do utrzymania i przeżycia, a po zakażeniu wytwarzają amfiredulinę (pośredniczy w naprawie tkanek), IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13. ILC2 są aktywowane przez IL-25, IL-33, IL-4, TSLP i prostaglandynę D2 (PGD2). Odpowiedź immunologiczna ILC2 jest związana z chorobami atopowymi, atopowym zapaleniem skóry (AZS) czy PZZP. ILC2 to kluczowe komórki biorące udział w miejscowej regulacji zapalenia typu 2. Wytwarzanie cytokin za pośrednictwem ILC2 inicjuje i wzmacnia zapalenie z aktywacją eozynofiliów, komórek B, komórek tucznych, makrofagów, fibroblastów i komórek nabłonkowych [16–18].

ILC3

ILC3 to grupa wrodzonych komórek limfoidalnych, które są zaangażowane w odpowiedzi na zakażenie bakteriami zewnątrzkomórkowymi i grzybami. W przeciwieństwie do innych ILCs, ILC3 wymagają czynnika transkrypcyjnego ROR γ t do swojego rozwoju i funkcji oraz wytwarzają IL-17 i IL-22 lub tylko IL-22, co koresponduje z linią komórek Th17. ILC3 są aktywowane przez IL-23, IL-1 α , IL-1 β , IL-7, TL1A, prostaglandynę E2 (PGE2) i, podobnie jak inne ILC, nie mają specyficznych receptorów dla antygenów. ILC3 były najczęściej badane w błonie śluzowej jelit i skórze. Ich rola w patogenezie PZZP nie była dotychczas szeroko dyskutowana [9, 10, 15].

Należy zaznaczyć, że opisany profil fenotypowy i funkcjonalny naturalnych komórek limfoidalnych może zmieniać się w czasie i zależy od bodźców mikrośrodowiska. Zjawisko to może mieć ważne konsekwencje kliniczne również u dzieci chorych na PZZP.

ODPOWIEDŹ WRODZONEGO UKŁADU ODPORNOŚCI W PZZP U DZIECI

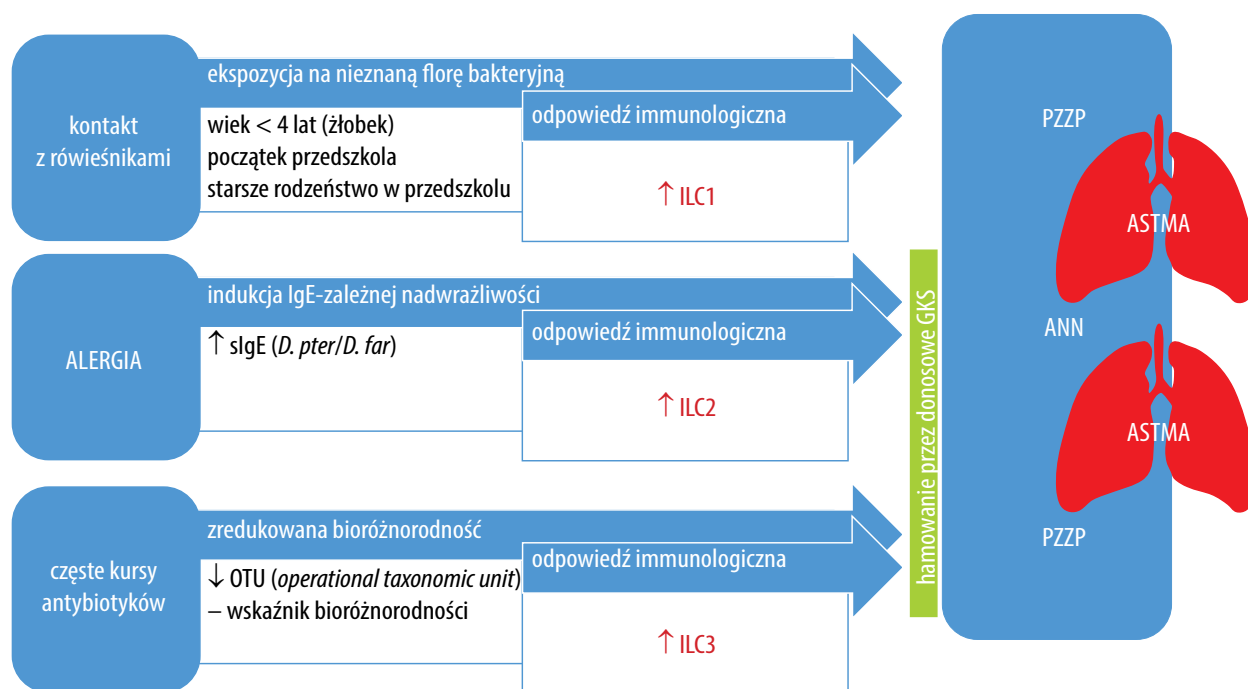
Wyniki badania RAISE (*Response of the Airway in Sinusitis and Asthma*) realizowanych w Łodzi i opublikowanych w cyklu publikacji umożliwiają sformułowanie hipotezy opasującej sekwencje możliwych interakcji między procesami dysbiotycznymi i lokalną odpowiedzią immunologiczną odpowiedzialną za nasilenie objawów PZZP u małych dzieci.

W grupie 133 dzieci w wieku przedszkolnym chorych na PZZP ze współistniejącą astmą u 62% pacjentów zdefiniowano specyficzną dysbiozę w górnych drogach oddechowych z obniżeniem stosunku *Patescibacteria/Actinobacteria*. Ta odmienna proporcja głównych gromad bakterii zasiedlających nosogardło, niezależnie od atopii, związana była z większym ryzykiem wystąpienia astmy. Co ciekawe i klinicznie ważne, ten rodzaj dysbiozy wiązał się również ze zwiększonym spożyciem słodczy i wtórnie niższą percepcją słodkiego smaku.

Powyższe zaburzenia miały konsekwencje immunologiczne i mikrobiologiczne, gdyż w nabłonku nosa tych dzieci obserwowano istotnie niższą ekspresję β -defensyn i nosicielstwo w górnych drogach oddechowych patogenów, takich jak *Staphylococcus*. W tej samej analizie wyodrębniono jeszcze inne zaburzenia mikrobioty górnych dróg oddechowych u dzieci chorych na PZZP. Wykazano, że u dzieci z częstymi kursami antybiotykoterapii (szczególnie donosowej) mikrobiotę nosogardła cechuje zredukowana bioróżnorodność (niski wskaźnik Shannona). Fakt ten miał również swoje konsekwencje immunologiczne i mikrobiologiczne. W nabłonku nosa tych dzieci stwierdzono wyższą ekspresję interleukiny 17 (IL-17), czyli markera zapalenia typu III z lokalną obecnością *Pseudomonas*. Te unikalne wyniki sugerują, że dysbioza jest zjawiskiem niejednorodnym i wielokierunkowym i powinna być uwzględniana w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u dzieci chorych na PZZP [19].

Wyniki te potwierdzono w kolejnej odsłonie wyników badania RAISE opublikowanych w bieżącym numerze „Alergologii Polskiej” [20]. W badaniu tym opisano zależności między liczbą komórek ILC w nabłonku nosa a przebiegiem klinicznym PZZP u dzieci w wieku 4–8 lat. Autorzy wykazali istotną, liniową zależność między bioróżnorodnością mikrobioty nosogardła a liczbą ILC3 w nabłonku nosa (RR = 0,320, 95% CI: 0,15–0,62; $p = 0,04$). Większą liczbę ILC3 obserwowano przy niższej bioróżnorodności lokalnej mikrobioty. Nie wykazano, aby powyższe zależności wpływały na nasilenie objawów PZZP, co prawdopodobnie wynika z braku adekwatnych grup porównawczych. Wyniki te potwierdzają jednak istotną klinicznie obserwację, że zredukowana bioróżnorodność lokalnej mikrobioty inicjuje i podtrzymuje III typ zapalenia z dominacją IL-17 i komórek ILC3. Wydaje się, że ten ważny mechanizm w patogenezie PZZP zasługuje na poszukiwanie adekwatnych interwencji prewencyjnych i terapeutycznych.

W opisywanym badaniu autorzy wykazali również istotną zależność między liczbą komórek ILC1 w nabłonku nosa a punktacją skali SN-5 zwalidowanej do oceny jakości życia i nasilenia objawów u dzieci chorych na PZZP. Zaobserwowano istotnie większą liczbę ILC1 w nabłonku nosa u dzieci z bardziej nasilonymi objawami PZZP. Wynik ten jest logiczny w kontekście obserwacji klinicznych. Typowa jest ścisła zależność między kontaktem z rówieśnikami a nasileniem objawów PZZP u dzieci w pierwszym sezonie przedszkola. Jeśli uwzględnimy naturalną rolę biologiczną ILCs i charakterystyczną dla przedszkola intensywną stymulację florą rówieśników oraz częste infekcje wirusowe w tej grupie pacjentów, to teza o kluczowej i pierwotnej roli ILC1 w rozwoju PZZP u małych dzieci wydaje się uzasadniona. Zaskakujący



RYCINA 1. Wizualizacja hipotezy o udziale naturalnych komórek limfoidalnych (ILC) w rozwoju przewlekłego nieżytu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) u dzieci. Zaznaczono szlaki potencjalnie wrażliwe na działanie donosowych glikokortykosteroidów

jest wynik badań oceniających rolę ILC2 w patogenezie PZZP u dzieci. Liczba dzieci, u których w nabłonku nosa obserwowano ILC2, oraz liczba komórek o tym profilu fenotypowym była niska, co uniemożliwiło pełną i adekwatną dla przyjętego modelu badawczego analizę statystyczną. U dzieci z atopią w porównaniu z dziećmi bez atopii obserwowano częściej komórki ILC2 w nabłonku nosa. Obserwacja ta miała charakter trendu nieosiągającego istotności statystycznej. Wynik ten sugeruje jednak, że ILC2 odgrywają istotną rolę w patogenezie PZZP u dzieci z atopią, u których spodziewamy się dominacji II typu odpowiedzi zapalnej.

Wyniki innej analizy w opisywanej kohorcie wskazują na potencjalną interakcję procesów dysbiotycznych i alergii w patogenezie PZZP u małych dzieci. W okresie pandemicznej izolacji obserwowaliśmy u większości małych dzieci remisję objawów PZZP, co potwierdza, że hiperstimulacja mikrobiologiczna jest kluczowym i często pierwotnym bodźcem dla rozwoju objawów PZZP u dzieci. Jednak u dzieci uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego oraz u tych, które doświadczyły częstych kursów antybiotykoterapii przed pandemią, obraz kliniczny był odmienny. U tych dzieci w okresie izolacji społecznej objawy PZZP utrzymywały się, co dodatkowo wiązało się z większym ryzykiem współistniejących objawów astmy wczesnodziecięcej. Izolacja pandemiczna odsłoniła kliniczne konsekwencje interakcji procesów dysbiotycznych i alergicznych w patogenezie PZZP i astmy u małych dzieci [21].

EFEKT LECZENIA PRZECIWZAPALNEGO DONOSOWYM GLIKOKORTYKOSTEROIDEM

Grupa badaczy RAISE dokonała również oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej donosowego glikokortykosteroidu (dnGKS) w leczeniu PZZP u małych dzieci. Było to pierwsze badanie z randomizacją oceniające dnGKS w PZZP u małych dzieci, które ukazało się na łamach prestiżowego „JAMA Pediatrics” [22]. Wykazano, że trzymiesięczna terapia dnGKS prowadzi do istotnej poprawy klinicznej i równoległe do wzrostu bioróżnorodności mikrobioty górnych dróg oddechowych. Co ciekawe, u dzieci leczonych dnGKS zaobserwowano również istotne zmniejszenie się liczby ILC3 w nabłonku nosa. Wydaje się, że ten efekt immunologiczny może być wtórny do korekty procesów dysbiotycznych i poprawy bioróżnorodności.

Próbę wizualizacji powyższych obserwacji przedstawiono na rycinie 1.

PODSUMOWANIE

Naturalne komórki limfoidalne stanowią z jednej strony ważną linię obrony wrodzonego układu odporności, z drugiej – regulują odpowiedź zapalną nabłonka na wiele różnych bodźców środowiska oraz pełnią kluczową funkcję w etiologii przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego, takich jak PZZP. Rozwój PZZP u dzieci stanowi unikalny model opisujący interakcję między pier-

wotnymi procesami dysbiotycznymi i odpowiedzią zapalną błon śluzowych układu oddechowego ze wszystkimi konsekwencjami klinicznymi.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2000; 55 (Suppl 2): S20-1.
2. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1442-53.
3. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2015; 64: 121-30.
4. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 907-20.
5. Sivasubramaniam R, Douglas R. The microbiome and chronic rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018; 4: 216-21.
6. Bordin A, Sidjabat HE, Cottrell K, Cervin A. Chronic rhinosinusitis: a microbiome in dysbiosis and the search for alternative treatment options. *Microbiol Aust* 2016; 37: 149-52.
7. Psaltis AJ, Mackenzie BW, Cope EK, Ramakrishnan VR. Unraveling the role of the microbiome in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1513-21.
8. Luong AU, Sun H, Yao WC. Contributions of innate lymphoid cells in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 28.
9. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 517: 293-301.
10. Mjösberg J, Spits H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1265-76.
11. Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 145-9.
12. Taggenbrock RLRE, van Gisbergen KPJM. ILC1: development, maturation, and transcriptional regulation. *Eur J Immunol* 2023; 53: 2149435.
13. Cortez VS, Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. *Immunol Lett* 2016; 179: 19-24.
14. Seillet C, Belz GT, Huntington ND. Development, homeostasis, and heterogeneity of NK cells and ILC1. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 395: 37-61.
15. Schroeder JH, Howard JK, Lord GM. Transcription factor-driven regulation of ILC1 and ILC3. *Trends Immunol* 2022; 43: 564-79.
16. Hoyler T, Klose CS, Souabni A, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2013; 37: 634-48.
17. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immun Inflamm Dis* 2017; 5: 233-43.
18. Ho J, Bailey M, Zaunders J, et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 394-403.
19. Majak P, Molińska K, Latek M, et al. Upper-airway dysbiosis related to frequent sweets consumption increases the risk of asthma in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 489-500.
20. Latek M, Łacwik P, Molińska K, et al. The role of innate lymphoid cells in chronic rhinosinusitis severity in children: a cross-sectional study. *Pol J Allergol* 2023; 10: 100-6.
21. Molińska K, Latek M, Rychlik B, et al. House dust mite sensitization and frequent antibiotic courses may suppress remission of rhinosinusitis and asthma symptoms in young children. *Allergy* 2022; 77: 301-4.
22. Latek M, Łacwik P, Molinska K, et al. Effect of an intranasal corticosteroid on quality of life and local microbiome in young children with chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2023; 177: 345-52.