

Az ST2/IL-33 kapcsolat asztmában

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

AZ ST2 RECEPTOR FELFEDEZÉSE

2020 decemberében az *Allergy* egyik cikkének érdekes címe keltette fel az érdeklődésemet¹. Nem teljesen értettem, mit jelenthet az, hogy az asztmás egyének hörgőhámsejtjeiből kevesebb ST2 szabadul fel, mint a nem asztmásokból. Nagyon zavaró volt, hogy nem tudtam, mit jelent az ST2. Kiderült, hogy ez egy receptor, melyet 1989-ben fedezett fel (egymagában kutatva) *Shin-ichi Tominaga*, Tokióban².

Tartozunk az igazságnak annyival, hogy ezt a felismerést nem tehetné meg, ha négy évvel korábban egy magyar kollégájával közösen (1985-ben még ő is és *Lengyel Péter* is az amerikai Yale Egyetemen dolgoztak) nem írták volna le a növekedés-specifikus fehérjét³, ugyanis az ST2 is ebbe a csoportba tartozik.

Arra sajnos nem tudtam rájönni, hogy ezt a receptort előzetesen (ő a „tentatively” szót használta) miért „ST2”-nek nevezte el. Talán azzal függhet össze, hogy ő a sejtciklust tanulmányozta.

A SEJTCIKLUS FÁZISAI

A nyugalmi ciklust „Q” betű jelöli, a növekedés-stimulációt az „S”, a folyamatos növekedést a „G” különböző fázisai (G_0 , G_1 stb.). Talán az „S” betű az S fázist akarja jelölni, a „T” pedig a G_0/G_1 „transitional phase” (általa használt) kifejezésből eredhet... Csak mint érdekességet

említem, hogy az ST1 elnevezés is tőle származik (ez az egér integrin béta-alegységét jelenti), de azt se magyarázza el, hogy miért pont ST1 lett a neve? Szó szerint idézve, ezt írja: „ST1 is the murine cDNA (cDNA=complementary DNA) of the beta-subunit of the fibronectin receptor”, majd néhány sorral lejjebb: „ST1 expression is increased at a certain point in the G_0/G_1 transition”⁴.

AZ ST2 RECEPTOR TULAJDONSÁGAI

Tominaga már 1989-ben leírta, hogy az ST2 az immunglobulin szupercsaládba tartozik és nagyon-nagyon hasonló az interleukin 1 receptor extracellularis régiójához².

Két évvel később amerikai munkatársaival már teljes részletességgel ismertették az egerek ST2 génjét⁵. Ebből kiderült, hogy ez 8 exont és 7 intront tartalmaz, az egerek 1-es kromoszómáján található, és nagyon szoros kapcsolatban van azok interleukin 1 (1-es típusú) receptorával. Az ST2 gén kizárólag a BALB/c-3T3 sejtek növekedés-stimulációs (tehát „S”) fázisában expresszálódik⁵.

AZ IL-1 INTERLEUKIN CSALÁD

Az IL-1-ről *Oppenheim* és *Kovács Erzsébet* (az amerikai rákkutató intézetben) már 1986-ban

megállapították, hogy sok fajta sejtnak serkenti a növekedését és differenciálódását⁶. Az IL-1 receptor génjének DNS szerkezetét a Science-ben ismertették 1988-ban⁷.

Ma már tudjuk, hogy az IL-1 családba 11 interleukin tartozik (többek között az IL-18 is), és legkevesebb négy különböző receptoruk van, melyek közül a legfontosabb és legismertebb az ST2. Az IL-1 receptorok a toll-like receptor, IL-1 receptor szupercsaládba tartoznak. Az IL-1 család citokinjei a hatásaikat (gyulladás, immunszabályozás, védelem) természetesen a receptorukra kapcsolódva fejtik ki.

Ha egereknek az ST2 receptoruk ellen termelt ellenanyagot adtak, akkor a Th₁-es immunválaszuk fokozódott, viszont a Th₂-es típusú légúti allergiás gyulladásuk gátlódott⁸.

Így most már értem, mit jelent az ST2. Találkoztam azonban a 2020-as cikkben¹ még egy (számomra) ismeretlen tényezővel, és ez az IL-33 volt, ami előszeretettel kötődik az ST2-re (mivel ez a specifikus receptora).

Az előttem sem volt titok, hogy az allergiás folyamatban fontos szerepe van az IL-4-nek, az IL-5-nek és az IL-13-nak, de nem tudtam, hogy kerül ide az IL-33? Kiderült, hogy legalább 15 éve tudnom kellene már róla.

AZ IL-33 FELFEDEZÉSE ÉS IMMUNOLÓGIAI HATÁSAI

Az IL-33-at a Schering-Plough Biopharma amerikai kutatói 2005-ben fedezték fel géntérképezés során. Megállapították, hogy az IL-1 családba tartozik, emberben a 9p24.1 kromoszómán található, 270 aminosavat tartalmaz, a molekulásúlya 30 kDa, és az IL-1 családon belül leginkább az IL-18-ra hasonlít⁹.

Az IL-33-at (a 2001-ben publikált nomenklatura szerint hivatalosan ugyan, de a mindennapi használatban csaknem ismeretlenül) IL-1F11-nek nevezik, mert ezt fedezték fel tizenegyedikként az IL-1 családon belül¹⁰.

Az IL-33 az ST2 receptorhoz kapcsolódik és serkenti a Th₂-es limfociták citokin (elsősorban az IL-5 és az IL-13) termelését. A Th₁-es sejtekre

nem volt ilyen hatása. Az IL-33-mal kezelt egerek lépe megnagyobbodott, nőtt az eozinofil sejtszámuk és a szérum IgE szintjük. Emellett a tüdejükben és az emésztőrendszerükben allergiára jellemző szövettani elváltozások alakultak ki (eozinofil sejt és monocitás infiltráció, fokozott nyáktermelés, hámsejt hyperplasia és hypertrophia). *Schmitz és munkatársai* véleménye szerint az IL-33/ST2 citokin-receptor rendszer – mivel a Th₂-es citokinek termelését indítja be – lehetőséget ad a humán immunrendszer további vizsgálatára (és feltételezhetően az allergiás folyamat célzott biológiai kezelésére is)⁹.

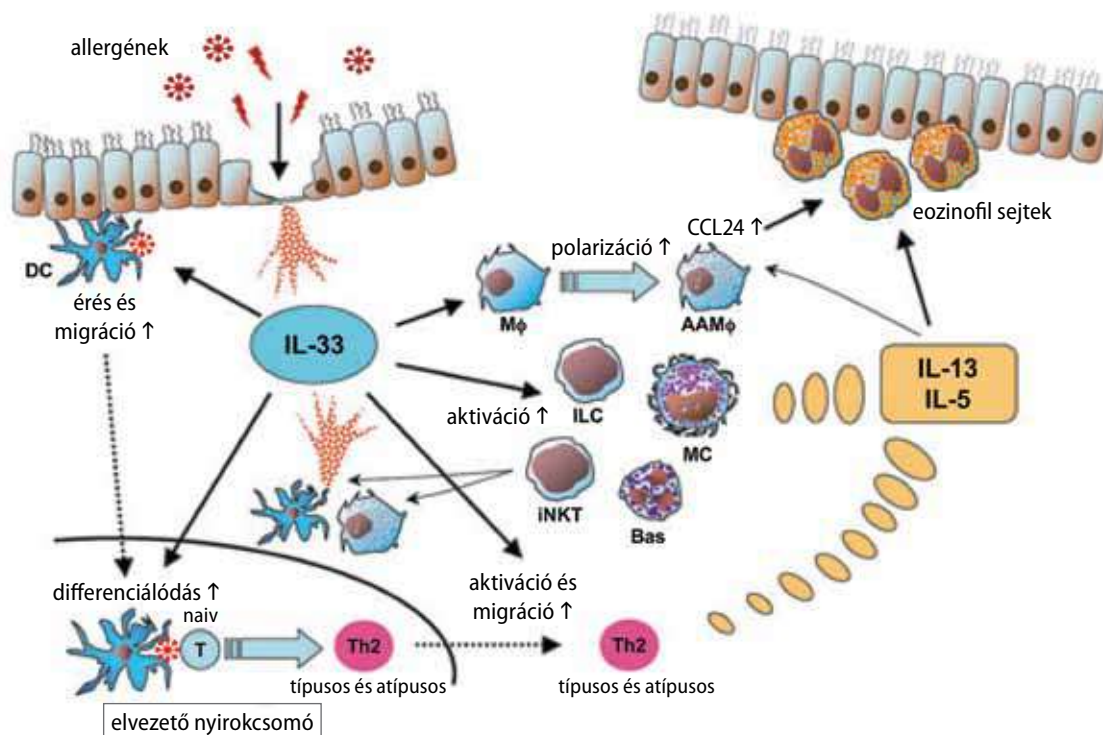
AZ IL-33 LEHETSÉGES SZEREPE AZ ALLERGIÁS BETEGSÉGEKBEN

2012-ben két cikk is megjelent az IL-33-nak a különböző allergiás betegségekből játszott lehetséges szerepéről.

Sapporoi orvosok¹² bizonyították, hogy az allergiás náthában szenvedő betegek szérumának IL-33 koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint a nem allergiásoké, és az orrnyálkahártyájuk epitheliális sejteinek IL-33 és ST2 expressziója (*in vitro* tenyészetben) is szignifikánsan nagyobb. Kortikoszteroid kezeléssel (ugyancsak *in vitro*) szignifikánsan csökkenteni tudták az IL-33 által kiváltott IL-8 és GM-CSF termelést. Arra következtettek, hogy az IL-33/ST2 kapcsolat esetleges befolyásolása az allergiás nátha kezelésének új lehetősége lehet¹².

Egy másik japán kutatócsoport¹³ az *Allergy*-ben összefoglalta az IL-33-ról 2012-ig szerzett ismereteinket. Megállapították, hogy „normális” körülmények között az IL-33 a nematodák elleni védelemben játszik fontos szerepet, a Th₂-es citokinek termelésének beindításával. Receptora egy heterodimer, amelynek egyik része az ST2, másik az IL-1 receptor accessory protein. Az ST2 génnek két terméke a transzmembrán ST2 (ezt ST2L-nek is jelölik) és a szolubilis ST2 (sST2).

Maga az IL-33 a sejtmagban található¹¹, és nekrozissal összefüggő szövetsérülés hatására szabadul fel. IL-33 termelés figyelhető



1. ábra: Az IL-33 szerepe a légúti gyulladásban. Az IL-33, melyet a károsodott sejtek szabadítanak fel az allergénekre adott válaszként, fokozza az IL-5 és IL-13 termelő Th₂-sejtek differenciálódását, miközben nem hat az IL-4 termelő Th₂-sejtekre. Serkenti a tüdő dendritikus sejtjeinek (DC) érését és migrációját, fokozza az alternatív módon aktivált makrofágok (AAMφ) polarizációját, a veleszületett limfoid sejtek (ILC), az állandó természetes ölt T-sejtek (iNKT), a hízósejtek (MC) és a bazofil sejtek (Bas) IL-5 és/vagy IL-13 szekrécióját. Az IL-33 hatására keletkezett IL-5 és/vagy IL-13 légúti eozinofiliát indukál (Ohno és mtsai. nyomán)

meg hörgőhámsejteken, endothelsejteken, a légúti simaizomsejteken és a fibroblasztokon. Az ST₂ elsősorban Th₂-es sejteken, hízósejteken, eozinofil és bazofil leukocitákon expresszálódik. A Th₂-es sejtekből, hízósejtekből és bazofil leukocitákból Th₂-es immunválasszal összefüggő citokineket (IL-4, IL-5, IL-13) szabadít fel. Emellett direkt aktiválni képes az eozinofil és bazofil leukocitákat, valamint a dendritikus sejteket (1. ábra).

Az IL-33 célsejtjei a T-sejtek különböző alfajai, az NKT-sejtek, B-limfociták, hízósejtek, eozinofil és bazofil leukociták, NK sejtek, dendritikus sejtek, makrofágok, osteoclastok, a microglia és az astrocyták, a CD34⁺ hematopoieticus progenitor sejtek, az „innate” limfoid sejtek, hámsejtek, endotheliális sejtek és fibroblasztok.

Az IL-33 magas koncentrációját mutatták ki asztmás hörgőhámsejtjeiben és légúti simaizomsejtjeiben, valamint az atópiás dermatitises betegek bőrsérüléséből származó sejtekben. Asztma esetén az allergén hatására károsodott sejtekből IL-33 szabadul fel, ami elősegíti az IL-5-öt és IL-13-at termelő Th₂ sejtek differenciálódását. Beindítja az „innate” limfoid sejteket, NKT sejteket, hízósejteket és bazofil leukocitákat IL-5 és IL-13 szekrécióját, amelyek légúti eozinofiliát váltanak ki.

Állatokon végzett kísérletek és allergiás embereken végzett megfigyelések alapján bizonyított, hogy az IL-33 az allergiás nátha és kötőhártya-gyulladás mellett az atópiás dermatitis és az anafilaxiás reakció kialakulásában is szerepet játszik.

Azt is megállapították, hogy az IL-33-nak kulcsszerepe van olyan, nem Th₂ típusú immunválasszokban is, mint amilyen a szervezet különböző patogének elleni védekezése, vagy az autoimmun betegségek kialakulása. Az IL-33 semlegesítése a felsorolt betegségek kezelésének egyik új megközelítése lehet¹³.

AZ IL-33/ST₂ RENDSZER SZEREPE ASZTMÁBAN

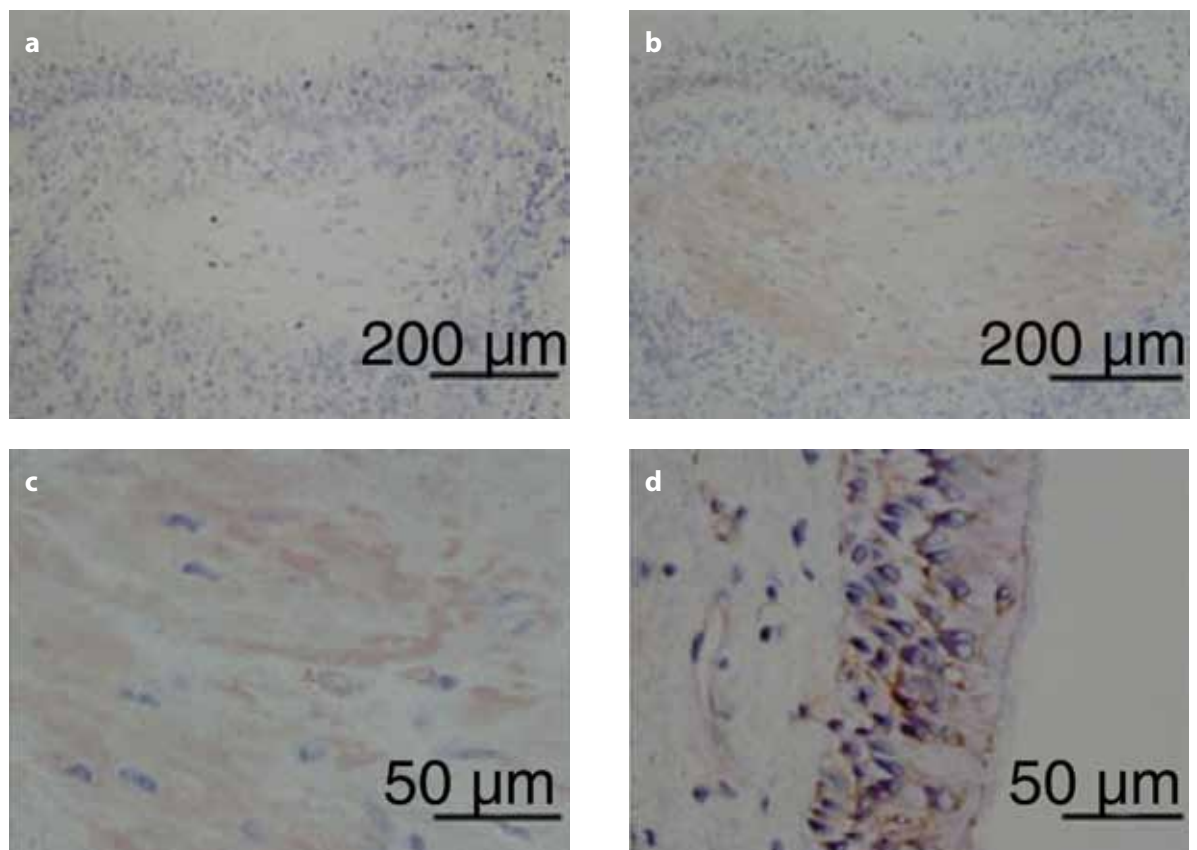
Angol és amerikai kutatók 2015-ben az addigi eredményeket röviden összefoglalva¹⁴ leszögezték, hogy az IL-33 és a receptora (ST₂) a hörgő epitheliális és endotheliális sejtjeinek károsodását követően riasztják az immunrendszert. Az IL-33 mind *in vivo*, mind *in vitro* bronchiális hiperreaktivitást okoz, és kulcsszerepe van a rhinovirus által kiváltott asztma exacerbációk létrejöttében. Addigra már azt is tudni lehetett, hogy az IL-33/ST₂ jelzőrendszer szétrombolásával jelentősen

cökkenteni lehet az experimentálisan létrehozott asztma és anafilaxiás sokk súlyosságát. Az is ismert volt, hogy a légúti simaizomrostok között hízósejtek is vannak, és az ezekből felszabaduló hisztamin hörgőgörcsöt okoz¹⁴.

Préfontaine és munkatársai már 2009-ben leírták, hogy súlyos asztmás betegek légúti simaizomsejtjeinek felszínén több IL-33 jelenik meg, mint az egészséges egyénekéin¹⁵. 30, különböző súlyosságú asztmás és 9 egészséges felnőtt hörgőbiopsziás anyagának vizsgálatával *Kaur és munkatársai* megállapították, hogy a légutakban található hámsejtek, simaizomsejtek és a közöttük található hízósejtek egyaránt expresszálják IL-33-at és ST2 receptort (2. ábra). Az asztmások légúti simaizomsejtjeinek IL-33 expressziója és a hörgőhiperreaktivitás mértéke erősen szignifikánsan korrelál ($P=0,001$). Az asztmás légutak hámsejtjein szignifikánsan ($P=0,047$) több IL-33 volt kimutatható, mint az egészségesekéin.

Megállapították, hogy az IL-33 sem a légúti simaizomsejtek proliferációjára, sem az apoptózisára nem hat, viszont mind az exogén, mind a simaizomsejtekből származó endogén IL-33 fontos szerepet játszik a fizikai vagy mechanikai ártalom, valamint a gyulladás miatt megsérült simaizomrostok regenerációjában. A légúti simaizomsejtekben keletkező IL-33 sejtvándorlást indít be, ezáltal javítja a gyógyulást.

Az IL-33-mal stimulált hízósejtek IL-13-at és hisztamint szabadítanak fel, és ez a folyamat független az Fc receptortól (tehát nem kell hozzá allergén-specifikus IgE). Kimutatták azt is, hogy az IL-33 közvetlenül elősegíti a hízósejt-aktivációt és a simaizomsejtek sérülésből való „felépülését”, és indirekt módon, a hízósejtekből származó IL-13 révén a légúti simaizomsejtek összehúzódását, és ezáltal hörgőgörcsöt vált ki. Az IL-33 egy új terápiás célpont lehet a hízósejt → légúti simaizomsejt kölcsönhatás befolyásolásán keresztül¹⁴.



2. ábra: Légúti simaizomsejtek és hörgőhámsejtek IL-33 expressziója. Asztmás beteg hörgőbiopsziás anyagának IL-33+ festése fotomikroszkópos felvételeken: (a) izotípus kontroll simaizomsejtek; (b) IL-33+ simaizomsejtek; (c) IL-33+ simaizomsejtek; (d) IL-33+ hörgőhámsejtek (a és b nagyítás: 100×; c és d nagyítás: 400×) (*Kaur D, és mtsai.* nyomán)



5. ábra: A légúti simaizomsejtek és a hörgőhámsejtek ST2 expressziója. A fotomikroszkópos felvételeken a normál biopsziás minta izotípus kontrollja (nagyítás: 400×), az egészséges hörgőhám ST2 festése (nagyítás: 400×) és az asztmás betegből vett biopsziás anyag ST2 festése látható (nagyítás: 400×) (Kaur D, és mtsai. nyomán)

Maga az IL-33 a sejtmagban van és szövetsérülés hatására szabadul fel. A hörgőben lévő epitheliális, endotheliális és simaizomsejteken, fibroblasztokon és a simaizomkötegek között lévő hízósejteken is kimutatható. Az IL-33/ST2 kapcsolódás a Th₂-es limfocitákban, a hízósejteken és a bazofil leukocitákban IL-4, IL-5 és IL-13 termelést indít be, ami eozinofíliát, IgE szint növekedést és az allergiás betegségekre jellemző szövettani elváltozásokat vált ki. Asztma esetén az allergén vagy vírus által károsított endotheliális és epitheliális sejtekből IL-33 szabadul fel, ez „riasztja” az immunrendszert (ezért „alarmin”-nak is nevezik), elősegíti az IL-5-öt és IL-13-at termelő Th₂-es sejtek differenciálódását. Az IL-33/ST2 rendszer „szétrobbantása” az experimentálisan létrehozott asztma és anafilaxiás sokk súlyosságát jelentősen mérsékelte. Egerekben az ST2 receptor blokkolásával a Th₂-es légúti gyulladás gátolható. Mindezek alapján joggal feltételezhető, hogy az IL-33/ST2 rendszer egy új terápiás célpont lehet az allergiás betegségek kezelésében. ■

IRODALOM

1. Kaur D, Chachi L, Gomez E, et al. ST2 expression and release by the bronchial epithelium is downregulated in asthma. *Allergy* 2020; 75: 3184-3194.
2. Tominaga S. A putative protein of growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett* 1989; 258: 301-304.
3. Tominaga S, Lengyel P. Beta-interferon alters the pattern of proteins secreted from quiescent and platelet-derived growth factor-treated BALB/c-3T3 cells. *J Biol Chem* 1985; 260: 1975-1978.
4. Tominaga S. Murine mRNA for the beta-subunit of integrin is increased in BALB/c-3T3 cells entering the G1 phase from the G0 state. *FEBS Lett* 1988; 238: 315-319.
5. Tominaga S, Jenkins NA, Gilbert DJ, et al. Molecular cloning of the murine ST2 gene. Characterization and chromosomal mapping. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1090: 1-8.
6. Oppenheim JJ, Kovács EJ, Matsushima K, et al. There is more than one interleukin 1. *Immunol Today* 1986; 7: 45-56.
7. Sims JE, March CJ, Cosman D, et al. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor. A member of the immunoglobulin superfamily. *Science* 1988; 241: 585-589.
8. Lohring M, Stroehmann A, Coyle AJ, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6930-6935.
9. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an Interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-490.
10. Sims JE, Nicklin MJH, Bazan JF, et al. A new nomenclature for IL-1 family genes. *Trends in Immunology* 2001; 22: 536-537.
11. Nomura K, Kojima T, Fuchimoto J, et al. Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. *Laryngoscope* 2012; 122: 1185-1192.
12. Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 218-228.
13. Ohno T, Morita H, Arae K, et al. Interleukin-33 in allergy. *Allergy* 2012; 67: 1203-1214.
14. Kaur D, Gomez E, Doe C, et al. IL-33 drives airway hyperresponsiveness through IL-13-mediated mast cell : airway smooth muscle crosstalk. *Allergy* 2015; 70: 556-567.
15. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183: 5094-5103.
16. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007; 282(36): 26369-26380.