

Zmniejszy ciężar przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (cz. I)

Reducing the burden of chronic obstructive pulmonary disease (part I)

Aleksandra Semik-Orzech, Władysław Pierzchała

Katedra i Klinika Pulmonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Mechanizmy molekularne zapalenia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Molecular mechanisms of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 66–71

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi obecnie jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności na świecie. Szacuje się, że choruje na nią niemal 210 milionów ludzi i że do 2020 roku stanie się ona trzecią w kolejności przyczyną zgonów [1]. W związku ze stale rosnącą zachorowalnością i umieralnością z powodu POChP, w okresie ostatnich 10 lat istotnie zwiększyła się liczba badań dotyczących jej patogenezy. Kluczowym elementem prowadzącym do wyjaśnienia wielu mechanizmów uszkadzającego działania stresu oksydacyjnego w POChP było wprowadzenie do badań doświadczalnych nad patogenezą tej choroby zwierzęcego modelu narażenia na dym tytoniowy oraz nowych technik biologii molekularnej (np. interferencji RNA czy selektywnej delecji wybranych genów) w badaniach materiału komórkowego i tkankowego uzyskanego od chorych na POChP. Pozwoliło to między innymi na określenie znaczenia wybranych genów dla rozwoju konkretnych patologii komórkowych przez zastosowanie ich wybiórczej blokady lub aktywacji.

Efektem ogromnej liczby podjętych badań było zdefiniowanie nowych, niezwykle ważnych hipotez, takich jak: udział mechanizmów autoimmunologicznych [2], procesów remodelingu chromatyny [3] czy też przyspieszenia procesu starzenia się komórki [4] w patogenezie POChP, a także syntezy i wprowadzenie do badań klinicznych nowych leków (np. wybiórczych inhibitorów fosfodiesterazy 4, terapii antycytokinowej oraz inhibitorów metaloproteinaz macierzy). Niezwykle istotną zmianą, jaka się dokonała w ostatnich latach, jest holistyczny sposób postrzegania POChP jako przewlekłego procesu zapalnego obejmującego nie tylko płuca, ale biorącego udział w rozwoju takich patologii, jak: zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe czy też zmniejszenie masy ciała i siły mięśniowej [5].

Celem przedstawionej pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów molekularnych przewlekłego procesu zapalnego leżącego u podłoża POChP na podstawie aktualnych doniesień naukowych, ze szczególnym uwzględnieniem najnowszych hipotez badawczych dotyczących patogenezy tej choroby.

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Semik-Orzech, Katedra i Klinika Pulmonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, tel.: (032) 252 38 31, (032) 789 46 51, faks: (032) 252 38 31; e-mail: pneumo@sum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.12.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

Przewlekłe zapalenie oskrzeli w POChP — komórki i mediatory prozapalne

Makrofagi to niezwykle ważne komórki efektorowe, których podwyższona liczba (wskutek zahamowania procesu apoptozy oraz nasilenia proliferacji) była wielokrotnie stwierdzana w materiale biologicznym pochodzącym z płuc chorych na POChP. Komórki te przyczyniają się do rozwoju włóknienia okołoskrzelowego oraz rozedmy przez wydzielanie reaktywnych cząsteczek tlenowych, cytokin prozapalnych, mediatorów lipidowych i metaloproteinaz macierzy międzykomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*), silnie korelując z ciężkością procesu chorobowego [6]. Zwiększoną liczbę makrofagów w POChP cechuje zmniejszenie ekspresji niektórych markerów powierzchniowych błony komórkowej, a to z kolei prowadzi do zahamowania procesu ich dojrzewania i następczego upośledzenia zdolności fagocytarnej (co nasila istniejący proces zapalny). Również liczba neutrofilów znamienne wzrasta w POChP i silnie koreluje ze stopniem obturacji małych oskrzeli oraz przyspieszeniem spadku FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) [7]. Komórki te gromadzą się głównie w warstwie nabłonkowej oraz w świetle oskrzela, gdzie uwalniają szereg cytokin prozapalnych, mediatorów lipidowych odpowiedzialnych za skurcz oskrzeli, wolnych rodników tlenowych oraz enzymów proteolitycznych uczestniczących w patogenezie rozedmy i zwiększonej produkcji śluzu. W oskrzelach chorych na POChP stwierdza się również zwiększoną liczbę eozynofiliów, wzrost stężenia ECP (*eosinophil cationic protein*) oraz zwiększenie ekspresji interleukiny IL-4 i IL-5 w komórkach krwi znajdujących się w bliskim sąsiedztwie gruczołów podśluzowych [8]. Rola eozynofiliów w patogenezie POChP pozostaje niejasna, jednak uważa się, że ich obecność w stabilnej fazie choroby może określać odrębny fenotyp tej choroby, którego szczególną cechą charakterystyczną jest dobra odpowiedź kliniczna na zastosowanie kortykosteroidów. Liczba eozynofiliów wzrasta również w nabłonku i warstwie podnabłonkowej oskrzeli chorych na POChP w okresie zaostrzeń, wraz ze zwiększeniem ekspresji RANTES (*Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted*), która jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla tych komórek [8]. Zwiększona liczba limfocytów TCD8+ w POChP jest obecna zarówno w ścianie oskrzela, jak i w tkance śródmiąższowej płuc. Poprzez zwiększoną syntezę cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) i IFN- γ (*interferon- γ*), limfocyty TCD8+ nasilają proces zapalny w ścianie oskrzela, a ich zwiększona aktywność cytotoksyczna oraz

uwalnianie enzymów proteolitycznych (m.in. perforyna, grzym) prowadzą do nasilenia procesu apoptozy komórek nabłonka i śródbłonka naczyniowego w ścianie pęcherzyków płucnych i następczego rozwoju rozedmy [9]. Zwiększenie syntezy IFN- γ prowadzi również do nasilenia syntezy agonistów receptora chemokinowego CXCR3, które, przyciągając kolejne limfocyty TCD8+, prowadzą do samostnej progresji nacieku zapalnego. Przez wiele lat uważano, że POChP jest przykładem reakcji zapalnej typu Th1, z dominującym udziałem limfocytów TCD8+, jednak w ostatnich latach zwraca się dużą uwagę na możliwy udział subpopulacji limfocytów TCD4+. Aktywowane limfocyty CD4+ typu Th1 są obecne w ścianie małych oskrzeli chorych na zaawansowane postacie POChP. Uważa się, że niekontrolowane namnażanie limfocytów typu Th1, spowodowane między innymi zmniejszeniem u chorych na POChP subpopulacji limfocytów T regulatorowych (Treg), a co za tym idzie — zmniejszeniem stężenia przeciwzapalnej IL-10, może prowadzić do rozwoju procesu autoimmunologicznego i klonalnej ekspansji limfocytów Th1 syntetyzujących przeciwciała przeciwko elastynie [2]. Wskazuje się również na możliwy udział subpopulacji limfocytów Th17, które wykazują obecność receptorów dla IL-18 i IL-23 (wytwarzanych przez monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne). Jako że IL-17 zwiększa sekrecję IL-23, a IL-23 pobudza wzrost i aktywność humoralną limfocytów Th17, można mówić o błędnym kole, co może częściowo tłumaczyć progresję POChP u chorych, którzy zaprzestali palenia. Zwiększona liczba limfocytów B, które u chorych na zaawansowane postacie POChP tworzą wraz z limfocytami T oraz komórkami dendrytycznymi tkankę limfoidalną związaną z oskrzelem (BALT, *bronchus-associated lymphoid tissue*), wydaje się nie tylko wyrazem adaptacji układu immunologicznego do przewlekłego procesu zapalnego. Uważa się, że zwiększenie liczby limfocytów B z jednoczesnym brakiem hamującego działania limfocytów Treg może prowadzić do rozwoju reakcji autoimmunologicznych związanych z syntezowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko elastynie, komórkom nabłonka oddechowego i śródbłonka naczyniowego [2]. Przeciwciała te, prowadząc do niszczenia komórek w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, mogą potencjalnie stanowić niezwykle istotny czynnik sprawczy w patogenezie rozedmy i przewlekłego zapalenia dróg oddechowych. Wydaje się, że u podłoża POChP mogą leżeć również zaburzenia regulacji procesu angiogenezy. Wyniki badań opublikowanych w 2008 roku wykazały, że stężenie naczyniopo-

chodnego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w płwocinie indukowanej i biopsjach płuc chorych na POChP lub rozedmę są istotnie niższe niż u zdrowych ochotników [8]. Badania te wymagają jeszcze rozwinięcia, jednak ich wyniki wstępnie pozwalają na wysunięcie hipotezy, że w przebiegu POChP dochodzi do zahamowania procesu angiogenezy i że stopień ekspresji VEGF w układzie oddechowym może determinować stopień zaawansowania klinicznego POChP.

Ponieważ POChP jest obecnie postrzegana jako ogólnoustrojowy proces zapalny, zmiany stężenia cytokin prozapalnych stwierdza się zarówno w układzie oddechowym, jak i w surowicy krwi i narządach pozapłucnych. W materiale biologicznym pochodzącym z płuc chorych na POChP wielokrotnie stwierdzano podwyższone stężenia cytokin, takich jak: MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein*), MIP-1 β , chemokin, na przykład: eotaksyny, GRO- α (*growth-related oncogene*), IL-8, czy też cytokin prozapalnych i czynników wzrostu, takich jak IL-6, IL-1 β i TNF- α i TGF- β (*transforming growth factor- β*) [10]. Potwierdzono również, że w wyniku działania dymu tytoniowego w układzie oddechowym, w mechanizmie aktywacji NF κ B (*nuclear factor κ B*) dochodzi do zwiększonej sekrecji IL-8, G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) i MCP-1 w komórkach nabłonka oraz TNF- α i IL-6 w makrofagach płucnych, co prowadzi między innymi do przyspieszonego dojrzewania komórek progenitorowych neutrofilów w szpiku kostnym oraz ich zwiększonej rekrutacji do układu oddechowego [8, 10]. Wykazano także, że komórki nabłonka oddechowego wykazują podwyższoną ekspresję białka zapalnego IP-10 (*inflammatory protein-10*), które jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla limfocytów typu Th1, oraz zwiększoną ekspresję cytokin wydzielanych przez subpopulację limfocytów Th2 (RANTES, eotaksyny, IL-4 i IL-13) odpowiedzialnych za rekrutację neutrofilów w okresie zaostrzenia choroby [8, 10]. Ogólnoustrojowe zmiany stężenia cytokin prozapalnych stwierdzane w surowicy krwi w stabilnym okresie choroby obejmują zwiększenie stężeń IL-6, IL-8, TNF- α oraz receptora dla TNF- α , a także podwyższone stężenia CRP (*c-reactive protein*) [5]. Wykazano, że wzrost stężenia IL-6 i CRP w surowicy krwi chorych na POChP III i IV stopnia koreluje ze spadkiem FEV₁ oraz że podwyższone stężenia cytokin prozapalnych w surowicy krwi chorych na POChP są nie tylko efektem zwiększonej syntezy w tkankach układu oddechowego, ale również w tkankach pozapłucnych (np. blaszkach miażdżycowych i mięśniach szkieletowych) [8].

Mechanizmy rozwoju rozedmy oraz włóknienia okołoskrzelowego

Drugą, po obturacyjnym zapaleniu oskrzeli, najistotniejszą patologią stwierdzaną w POChP jest rozedma, czyli nieodwracalne zniszczenie powierzchni wymiany gazowej płuc, spowodowane zniszczeniem tkanki śródmiąższowej płuc i utratą przyczepów przegród międzypęcherzykowych do małych dróg oddechowych. Główną przyczyną powstawania rozedmy w POChP jest zaburzenie równowagi między enzymami proteolitycznymi rozkładającymi składowe tkanki łącznej oraz antyproteinazami, które wykazują działanie ochronne. U chorych na POChP potwierdzono zwiększoną ekspresję kilku proteinaz pochodzących z komórek zapalnych i nabłonkowych (głównie MMP-1, -2, -8, -9 i -12) oraz proteinaz serynowych (elastazy neutrofilowej, katepsyny G i proteinazy 3), przy jednoczesnej zmniejszonej aktywności antyproteinaz (α 1-antytrypsyny, α 1-antychymotrypsyny oraz tkankowych inhibitorów MMP-1–4) [8]. Udowodniono także, że niektóre polimorfizmy genów dla MMP występują znacznie częściej u chorych na POChP niż w populacji ogólnej. Istotną rolę w powstawaniu rozedmy płuc u chorych na POChP odgrywają także: niszczące działanie perforyny i granzymu wydzielanych przez aktywowane limfocyty TCD8+ [9], zmniejszenie ekspresji VEGF prowadzące do obumierania komórek nabłonka i śródbłonka przegród pęcherzykowych, a także upośledzenie wydolności mechanizmów naprawczych w płucach, spowodowane zmniejszoną proliferacją fibroblastów oraz zmniejszoną syntezą kolagenu i elastyny *de novo* pod wpływem dymu tytoniowego [8]. Niezwykle istotną rolę w powstawaniu rozedmy odgrywa stres oksydacyjny, który poprzez uszkodzanie struktury DNA fibroblastów i komórek nabłonkowych prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego i przyspieszonego starzenia komórek [4, 8], a także obniżenie wydolności mechanizmów antyzapalnych i antyimmunologicznych (m.in. przez zmniejszenie liczby limfocytów Treg) mogące prowadzić do ekspansji klonalnej limfocytów B i syntezy autoprzeciwciał antyelastynowych [2]. Niezwykle interesujący jest fakt, że stres oksydacyjny indukujący procesy destrukcji tkanki śródmiąższowej płuc prowadzi równocześnie do rozwoju włóknienia okołoskrzelowego i ich następczej przebudowy. U chorych na POChP stwierdzono zwiększoną ekspresję TGF- β i CTGF (*connective tissue growth factor*) w tkance płucnej w porównaniu z grupą kontrolną [8]. Wykazano również, że narażenie na dym tytoniowy jest związa-

ne z aktywacją postaci latentnej TGF- β w mechanizmie, w którym mogą pośredniczyć czynniki, takie jak: trombospondyna, proteazy serynowe lub aktywne cząsteczki tlenowe [8]. Wydaje się, że równoległy rozwój zjawisk elastolizy i włóknienia w płucach chorych na POChP może zależeć od preferencyjnego zwiększania ekspresji enzymów elastolitycznych lub czynników wzrostu w różnych obszarach tkanki płucnej.

Stres oksydacyjny

Bogaty materiał badawczy zgromadzony w okresie ostatnich kilkunastu lat dowodzi, że podłożem zjawisk prowadzących do rozwoju zapalenia w przebiegu POChP jest stres oksydacyjny, do którego dochodzi na skutek zachwiania równowagi między oksydantami i antyoksydantami. Płuca jako narząd o dużej powierzchni i narażony na działanie tlenu są szczególnie wrażliwe na działanie oksydantów zarówno endo-, jak i egzogennych. Szkodliwość dymu tytoniowego wiąże się z występowaniem ogromnej ilości wolnych rodników tlenowych (szacuje się, że na jedno zaciągnięcie dymem papierosowym przypada 10^{15} cząsteczek utleniaczy). Oprócz dymu tytoniowego do zachwiania równowagi oksydacyjnej w POChP przyczyniają się reaktywne formy tlenu (np. anion nadtlenny i rodnik hydroksylowy) uwalniane przez komórki zapalne, a także oksydanty generowane podczas reakcji metabolicznych (np. oddychania komórkowego przy udziale mitochondrialnego transportu elektronów) oraz egzogenne utleniacze pochodzące z zanieczyszczonego powietrza (np. ozon). Reaktywne formy tlenu wchodzą w reakcje z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi błon komórkowych, co prowadzi do peroksydacji lipidów błonowych oraz powstawania reaktywnych aldehydów (np. izoprostanów i akroleiny), które z kolei powodują uszkodzenie struktury DNA oraz modyfikację kowalencyjną białek i następczą utratę ich funkcji [3]. Rozpoczyna to w tkance płucnej szereg patologicznych zjawisk, takich jak: remodeling macierzy pozakomórkowej, uszkodzenie mechanizmów naprawczych, zaburzenie funkcjonowania osłony antyproteazowej i surfaktantowej, nasilenie zjawiska apoptozy i proliferacji komórek oraz zaburzenia mechanizmów oddychania mitochondrialnego. Dotychczas zidentyfikowano trzy zasadnicze wewnątrzkomórkowe ścieżki uszkodzającego działania wolnych rodników tlenowych: aktywację kinaz białkowych aktywowanych przez mitogen (MAPKs, *mitogen-activated protein kinases*), aktywację prozapalnych czynników

transkrypcyjnych (głównie jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B) oraz kowalencyjną modyfikację struktury chromatyny na drodze modyfikacji łańcuchów bocznych histonów [3, 8]. Wymienione mechanizmy zazwyczaj współwystępują przez aktywację transkrypcji genów prozapalnych. Przekazanie sygnału z receptora na powierzchni komórki do czynników transkrypcyjnych w jądrze komórkowym odbywa się poprzez sekwencję fosforylacji i aktywacji poszczególnych elementów trójpoziomowej kaskady kinaz, co prowadzi ostatecznie do fosforylacji czynników transkrypcyjnych zlokalizowanych na promotorach genów docelowych. W POChP potwierdzono między innymi zwiększoną aktywację kinaz c-Jun, Jun-D, ERK i p38 w hodowlach komórek nabłonka eksponowanych na dym tytoniowy, a także zwiększoną ekspresję fosforylowanej kinazy p38 w makrofagach pęcherzykowych [8, 11]. Z kolei zastosowanie inhibitora kinazy p38 u chorych na POChP poddanych krótkiemu narażeniu na dym tytoniowy było związane z istotnym spadkiem liczby makrofagów i neutrofilów w BAL-u (*bronchoalveolar lavage*). NF κ B jest niezwykle ważnym białkiem uczestniczącym w regulacji ekspresji różnych genów zaangażowanych w procesy odpowiedzi immunologicznej. W niepobudzonych komórkach NF κ B występuje w formie nieaktywnej, sekwestrowany w cytoplazmie przez swoiste białka inhibitorowe I κ B (*inhibitory κ B*) [3]. Po aktywacji, wskutek fosforylacji przez kinazę MAPK, kinaza I κ B katalizuje dysocjację I κ B, umożliwiając translokację NF κ B do jądra komórkowego oraz jego wiązanie z DNA i rozpoczęcie transkrypcji genów prozapalnych [3]. Dodatkowo, aktywny NF κ B poprzez wiązanie się z promotorem dla I κ B indukuje resyntezę I κ B, które powracając do jądra komórkowego, powoduje dysocjację NF κ B od nici DNA i przerywa sygnał transkrypcyjny. Kompleks NF κ B-I κ B przemieszcza się z powrotem do cytoplazmy, gdzie zostaje odtworzony stan latencji w oczekiwaniu na kolejną stymulację komórki [3]. Zwiększona aktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego została potwierdzona u chorych na POChP w komórkach nabłonka oddechowego w stabilnej fazie choroby, a także w makrofagach pęcherzykowych podczas jej zaostrzeń. Wykazano również zwiększenie jądrowej lokalizacji podjednostki p65 w komórkach nabłonka oddechowego u chorych na POChP i zdrowych palaczy tytoniu w porównaniu z osobami niepalącymi, co potwierdza wpływ stresu oksydacyjnego na aktywację tego czynnika transkrypcyjnego [12]. Poza zwiększeniem translokacji NF κ B do jądra

komórkowego udowodniono także, że u chorych na POChP dochodzi do nasilenia degradacji I κ B, co zwiększa aktywną frakcję NF κ B i nasila transkrypcję genów prozapalnych [12]. Poza ujemnym sprzężeniem zwrotnym z I κ B aktywność NF κ B jest także regulowana przez tak zwane koaktywatory transkrypcyjne, które mogą również odgrywać rolę w remodelingu chromatyny poprzez ich własną aktywność acetylotransferazy histonowej [3, 8].

Mechanizmy epigenetyczne i przyspieszenie procesu starzenia komórki

Przewlekły proces zapalny w POChP wiąże się z równoczesnym zwiększeniem ekspresji wielu genów kodujących cytokiny prozapalne, chemokiny, czynniki wzrostu oraz cząsteczki adhezyjne. Mechanizmy molekularne leżące u podłoża nasilonej transkrypcji genów prozapalnych w POChP są związane z kowalencyjnymi modyfikacjami łańcuchów bocznych histonów, wśród których najistotniejsza jest odwracalna acetylacja zależna od aktywności acetylotransferazy (HAT, *histone acetyltransferase*) i deacetylazy (HDAC, *histone deacetylase*) histonowej, związana z procesem remodelingu chromatyny [3]. Histony, czyli białka zasadowe wchodzące w skład nukleosomów, mogą występować w wielu różnych formach, w związku z całą gamą potranslacyjnych kowalencyjnych modyfikacji łańcuchów bocznych, które wpływają na ich wzajemne relacje z innymi białkami i regulują stopień kondensacji struktury chromatyny. Modyfikacje kowalencyjne histonów tworzą tak zwany kod epigenetyczny, który zapewnia kodowi genetycznemu elastyczność, decydując o preferencyjnej aktywności i transkrypcji wybranych genów w konkretnej komórce. Na skutek działania HAT dochodzi do przyłączania grup acetylowych acetylokoenzymu A do reszt lizyny na łańcuchach bocznych histonów, co neutralizuje ich dodatni ładunek, prowadząc do rozluźnienia struktury chromatyny, odsłonięcia miejsc promotorowych genów i wiązania koaktywatorów oraz czynników transkrypcyjnych (np. NF κ B). Z kolei HDAC, indukując kondensację chromatyny i blokując dostęp do tych miejsc, hamują proces transkrypcji. Uważa się, że zaburzenie równowagi między acetylacją i deacetylacją histonów może stanowić jeden z najistotniejszych mechanizmów prowadzących do rozwoju POChP. Hipoteza ta znajduje swoje odzwierciedlenie w wynikach badań przeprowadzonych zarówno na modelach zwierzęcych, jak i w hodowlach komórek pobranych od chorych na POChP. W badaniu przeprowadzonym na szczurach z zapaleniem płuc indukowanym narażeniem na dym

tytoniowy poza zwiększonym napływem komórek zapalnych, aktywacją szlaku kinaz białkowych oraz NF κ B potwierdzono zwiększenie acetylacji histonu 4 oraz towarzyszące zmniejszenie aktywności HDAC. Udowodniono także, że wraz ze stopniem nasilenia POChP u chorych dochodzi do sukcesywnego spadku aktywności HDAC, wzrostu acetylacji histonu 4 na fragmencie promotorowym dla IL-8 oraz zwiększenie ekspresji IL-8 [13]. Patogenezy POChP upatruje się także w obniżeniu aktywności sirtuiny, która należy do III klasy HDAC i poprzez interakcję z podjednostką p65 NF κ B reguluje ekspresję cytokin prozapalnych u palaczy tytoniu. Spadek aktywności sirtuiny potwierdzono w makrofagach pęcherzykowych oraz tkance płucnej palaczy, wysunięto także hipotezę, że jest to spowodowane efektem potranslacyjnych modyfikacji wywołanych stresem oksydacyjnym [14]. Rola acetylacji i deacetylacji histonów ma swoje niezwykle istotne przełożenie praktyczne, związane z rozwojem oporności na kortykosteroidy w POChP. Niewielki efekt terapeutyczny wynikający ze stosowania kortykosteroidów w POChP wiąże się ze zwiększonym narażeniem na peroksynitraty powstające na skutek narażenia na dym tytoniowy. Powstają one w efekcie reakcji reaktywnych form tlenu z tlenkiem azotu uwalnianym przez zrekrutowane do oskrzeli komórki zapalne i poprzez przyłączanie grupy NO (*nitric oxide*) do reszt tyrozynowych HDAC prowadzą do utraty jej aktywności, co skutkuje zwiększeniem ekspresji genów prozapalnych oraz rozwojem oporności na kortykosteroidy [3]. Rola zmniejszonej aktywności HDAC w rozwoju steroidooporności została potwierdzona w badaniu na szczurach z zapaleniem płuc wywołanym ekspozycją na dym tytoniowy, u których spadek aktywności tego enzymu silnie korelował z brakiem hamowania syntezy mediatorów prozapalnych przez kortykosteroidy. Hipotezę tę potwierdzono w badaniach z zastosowaniem hodowli płucnych makrofagów pobranych od chorych na POChP. Wykazano, że spadek aktywności HDAC ma kluczowe znaczenie dla upośledzenia funkcji receptora kortykosteroidowego poprzez hamowanie jego interakcji z NF κ B w efekcie acetylacji [15]. Zostało to udowodnione poprzez wybiórcze zablokowanie HDAC2, co spowodowało brak skutecznego hamowania przez dexomethason syntezy TNF- α indukowanej IL-1. W tym samym badaniu [15] wykazano, że deacetylacja receptora steroidowego ponownie przyzwala na jego interakcję z NF κ B i przywraca wrażliwość na kortykosteroidy.

Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań doprowadziły także do wysunięcia hipotezy, zgodnie z którą podobieństwo morfologiczne

między przebiegiem naturalnego procesu starzenia płuc a rozedmą może sugerować, że zaburzenia stwierdzone w przebiegu rozedmy stanowią odzwierciedlenie przyspieszenia procesu biologicznego starzenia tkanki płucnej. Liczne podobieństwa między oboma procesami wykazano w badaniach na modelach zwierzęcych. Genetycznie modyfikowane myszy z delecją białek *Klotho* (zapobiegającego starzeniu) oraz SMP-30 (chroniącego przed zniszczeniem przegród międzypęcherzykowych) wykazywały przyspieszony rozwój rozedmy z towarzyszącą zwiększoną aktywacją MMPs [4, 8]. W hodowlach fibroblastów pochodzących od pacjentów z rozedmą płuc w porównaniu ze zdrowymi palaczami tytoniu stwierdzono obniżenie wskaźników proliferacji komórkowej oraz zwiększoną ekspresję białka SA- β -gal (*senescence- β -galactosidase*), będącego markerem starzenia komórkowego [16]. W pneumocytach typu II oraz komórkach śródbłonna naczyniowego przegród międzypęcherzykowych chorych na POChP wykazano istotne zmniejszenie długości telomerów, związane z utratą zdolności komórki do replikacji i będące istotnym czynnikiem indukującym jej starzenie, a także zwiększoną ekspresję inhibitorów cyklin (p16^{INK4a} and p21^{Cip1/Waf1}) odpowiedzialnych za trwałe zahamowanie cyklu komórkowego [17].

Podsumowanie

Fragmentaryczna wiedza na temat złożonych procesów patofizjologicznych leżących u podłoża POChP oraz brak możliwości zdefiniowania poszczególnych fenotypów tej choroby sprawia, że jest ona wciąż postrzegana jako zespół współistniejących patologii o niewyjaśnionych wzajemnych zależnościach. Jakkolwiek tradycyjna koncepcja, zgodnie z którą niszczenie i przebudowa tkanki płucnej są efektem działania prozapalnych mediatorów uwalnianych głównie przez makrofagi i neutrofile, nadal pozostaje aktualna, badania prowadzone w ostatnich latach dowodzą, że u podłoża tych patologii leżą zaburzenia mechanizmów epigenetycznych oraz cyklu komórkowego prowadzące do nasilonej transkrypcji genów prozapalnych, rozwoju oporności na kortykosteroidy oraz zmniejszenia zdolności naprawczych i przyspieszenia procesu starzenia tkanki płucnej. Jakkolwiek obecny stan wiedzy nie pozwala na narysowanie spójnego obrazu molekularnego zapalenia

w POChP, jest bardzo prawdopodobne, że poszczególne fenotypy tej choroby są związane ze ściśle określonymi zaburzeniami struktury i funkcjonowania wybranych subpopulacji komórek. Zdefiniowanie tych fenotypów w przyszłości będzie niezwykle istotne nie tylko dla pełnego zrozumienia procesów patologicznych leżących u podłoża POChP, ale także w związku z potencjalnymi różnicami w odpowiedzi na działania terapeutyczne, które będą zindywidualizowane i ściśle ukierunkowane na ingerowanie w konkretne mechanizmy komórkowe.

Piśmiennictwo

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
2. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. i wsp. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008; 177: 156–163.
3. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 552–563.
4. Karrasch S., Holz O., Jorres R.A. Aging and induced senescence as factors in the pathogenesis of lung emphysema. *Respir. Med.* 2008; 102: 1215–1230.
5. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
6. Pons A.R., Noguera A., Blanquer D., Sauleda J., Pons J., Agusti A.G. Phenotypic characterization of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 647–652.
7. O'Donnell R.A., Peebles C., Ward J.A. i wsp. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004; 59: 837–842.
8. Chung K.F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1334–1356.
9. Chrysofakis G., Tzanakis N., Kyriakoy D. i wsp. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 71–76.
10. Chung K.F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4: 619–625.
11. Mossman B.T., Lounsbury K.M., Reddy S.P. Oxidants and signaling by mitogen-activated protein kinases in lung epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34: 666–669.
12. Szulakowski P., Crowther A.J., Jimenez L.A. i wsp. The effect of smoking on the transcriptional regulation of lung inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 41–50.
13. Ito K., Ito M., Elliott W.M. i wsp. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1967–1976.
14. Rajendrasozhan S., Yang S.R., Kinnula V.L., Rahman I. SIRT1, an anti-inflammatory and anti-aging protein, is decreased in lungs of patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008 [Epub ahead of print PMID: 18174544].
15. Ito K., Yamamura S., Essilfie-Quaye S. i wsp. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 7–13.
16. Muller K.C., Welker L., Basile G. i wsp. Lung fibroblasts from patients with emphysema show markers of senescence *in vitro*. *Respir. Res.* 2006; 7: 32.
17. Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 886–893.