

Received: 2009.03.24
Accepted: 2009.07.09
Published: 2009.08.18

Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit

The cytokines in inflammatory bowel disease

Beata Polińska, Joanna Matowicka-Karna, Halina Kemonia

Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Do nieswoistych zapalnych chorób jelit należą wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna. Stanowią one grupę przewlekłych chorób przewodu pokarmowego o niewyjaśnionej etiologii. Etiopatogeneza tych chorób jest wieloczynnikowa.

Uważa się, że na rozwój nieswoistych zapalnych chorób jelit mają wpływ złożone interakcje między czynnikami genetycznymi, bakteryjnymi, środowiskowymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się roli układu odpornościowego w rozwoju nieswoistych zapalnych chorób jelit, a główną rolę przypisuje się cytokinom. U pacjentów w zmienionej zapalnie śluzówce przewodu pokarmowego zwiększa się liczba rekrutowanych z krwi monocytów i aktywowanych makrofagów, które są źródłem cytokin. Cytokiny o działaniu prozapalnym (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, -6, -8, -12, -17, -23, TNF, IFN) inicjują i podtrzymują miejscowy stan zapalny. W patogenezie nieswoistych zapalnych chorób jelit dużą rolę odgrywają też cytokiny przeciwzapalne (IL-4, -10, -13), które zmniejszają odpowiedź zapalną przez obniżenie wytwarzania cytokin prozapalnych.

Słowa kluczowe: nieswoiste zapalne choroby jelit • cytokiny

Summary

Inflammatory bowel disease includes ulcerative colitis and Crohn's disease. It is a group of chronic disorders of unknown etiology characterized by inflammation of the gastrointestinal tract. The etiopathogenesis of inflammatory bowel disease is multifactorial. Recent data show that the development of inflammatory bowel disease is associated with the interplay of genetic, bacterial, and environmental factors and dysregulation of the intestinal immune system. The latest research is focused on the key role of cytokines in inflammatory bowel disease. In patients with inflammatory bowel disease, a number of recruited monocytes and activated macrophages are the source of cytokines in the inflamed alimentary tract mucosa. The role of pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, -6, -8, -12, -17, -23, TNF, IFN) in inflammatory bowel disease is associated with the initiation and progression of ulcerative colitis and Crohn's disease. Anti-inflammatory cytokines (IL-4, -10, -13) also contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease, decreasing the inflammatory response by down-regulating proinflammatory cytokine production.

Key words: inflammatory bowel disease • cytokines

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=892873>

Word count: 2801

Tables: –

Figures: –

References: 55

Adres autorki: dr hab. Joanna Matowicka-Karna, Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. J. Waszyngtona 15a, 15-269 Białystok; e-mail: matowic@umwb.edu.pl

WPROWADZENIE

Do nieswoistych zapalnych chorób jelit o niewyjaśnionej etiologii należą wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*) i choroba Leśniowskiego-Crohna (choroba Crohna). Stanowią one grupę chorób przewodu pokarmowego o przebiegu przewlekłym z okresami zaostrzeń i remisji. Częstość występowania i zapadalność na nieswoiste zapalne choroby jelit jest różna w zależności od strefy geograficznej, rasy i stylu życia danej populacji [2]. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 15–25 lat oraz po 50–60 roku życia. Choroby te z jednakową częstością występują u obu płci. Jednak niektóre badania wskazują na częstsze występowanie *colitis ulcerosa* u mężczyzn, a choroby Crohna u kobiet [39]. W przebiegu *colitis ulcerosa* typowe jest występowanie procesu zapalnego ograniczonego do błony śluzowej jelita grubego. Zmiany rozpoczynają się w odbytnicy i zazwyczaj szerzą się proksymalnie w sposób ciągły nawet do dolnego odcinka jelita krętego. Choroba Crohna, w Polsce nazywana chorobą Leśniowskiego-Crohna głównie w odniesieniu do jelita cienkiego, może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). W 80% przypadków miejscem rozwoju zmian zapalnych i bliznowacenia jest jelito cienkie, a u 50% chorych zmiany umiejscawiają się w jelicie grubym.

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza nieswoistych zapaleń jelit jest wieloczynnikowa. Istnieje wiele teorii, które próbują wyjaśnić ich etiologię. Uważa się, że na rozwój nieswoistych zapaleń jelit wpływają złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi, bakteryjnymi, predyspozycje genetyczne i zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych [6,42].

PREDYSPOZYCJE GENETYCZNE I CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

W prawie 10% przypadków stwierdza się rodzinne występowanie choroby, co przemawia za jej genetycznym tłem. U większości chorych z nieswoistym zapaleniem jelit obecny jest antygen zgodności tkankowej HLA-B27. Ponadto u pacjentów z *colitis ulcerosa* wykryto mutację IBD2 umiejscowioną na chromosomie 12, a u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna mutację genu białka NOD2 (nucleotide oligomerization domain), zlokalizowanego na chromosomie 16 [13]. Pod wpływem niektórych czynników środowiskowych predyspozycje genetyczne zwiększają ryzyko rozwoju choroby. Dieta bogata w żywność przetworzoną z małą podażą błonnika oraz ograniczenie aktywności fizycznej może sprzyjać rozwojowi zmian zapalnych w jelitach. Do innych czynników przyczynowych należą zakażenia wirusowe (np.: wirus odry) czy bakteryjne (np.: *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*), ale wymaga to dalszych badań [23].

ZABURZENIA IMMUNOLOGICZNE

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zaburzeniom immunologicznym w nieswoistych zapalnych chorobach jelit [22], a główną rolę przypisuje się cytokinom. Prawidłowa flora bakteryjna jest źródłem wielu czynników patogennych (np.: bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pokarmowych). Kontaktowe oddziaływanie tych

antygenów ze ścianą jelita może doprowadzić do uszkodzenia jego bariery śluzówkowej, co ułatwia wnikanie antygenów bakteryjnych i/lub pokarmowych do głębszych warstw jelita. Rozwija się miejscowa reakcja zapalna z nieswoistym uszkodzeniem tkanki jelitowej. Dochodzi do uruchomienia kaskady kwasu arachidonowego z uwalnianiem mediatorów procesu zapalnego: prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanu, wolnych rodników. Aktywowane komórki linii B syntetyzują immunoglobuliny, a pobudzone limfocyty T pomocnicze (Th) zwiększają wytwarzanie cytokin, które regulują odpowiedź immunologiczną [6,12,22]. Sugeruje się, że wynikiem braku równowagi między cytokinami prozapalnymi (IL-1 α , IL-1 β , -2, -6, -8, -12, -17, -23, TNF, IFN), a cytokinami przeciwzapalnymi (IL-4, -10, -11, -13) są zaburzenia jelitowych mechanizmów immunologicznych [18]. W badaniach na modelach mysich z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych wykazano, że istotną rolę w patogenezie nieswoistych zapalnych chorób jelit odgrywiają IL-17 i IL-23 [54].

Przewlekły proces zapalny charakteryzuje się występowaniem w ścianie jelita obfitego nacieku zapalnego, który składa się głównie z makrofagów, neutrofilów i komórek plazmatycznych. Zaobserwowano, że w chorobie Leśniowskiego-Crohna dominuje aktywacja subpopulacji komórek Th1 [33], które uwalniają duże ilości TNF, IFN, IL-2, -6, -8. Komórki Th1 wspomagają odpowiedź komórkową, w której uczestniczą limfocyty T cytotoksyczne, makrofagi i komórki NK. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego wykazano aktywację zarówno komórek Th1 jak i Th2 [35], co jest związane ze wzmożonym wytwarzaniem cytokin immunomodulujących: IL-4, -5 i -10, TNF, które wspomagają m.in. odpowiedź humoralną przez indukowanie syntezy immunoglobulin (IgG₁, IgA, IgE). W *colitis ulcerosa* dominuje humoralny typ odpowiedzi z aktywacją limfocytów Th1 i Th2, a w chorobie Crohna dominuje odpowiedź typu komórkowego [30,35]. W aktywnej fazie nieswoistych chorób zapalnych jelit zwiększa się śluzówkowa populacja limfocytów T i B oraz makrofagów, dochodzi do aktywacji granulocytów i miejscowego wydzielania cytokin (np.: IL-1 i IL-8) i wytwarzania IgG.

Wiele badań naukowych oraz klinicznych ma na celu znalezienie nowych, skutecznych metod leczenia ukierunkowanych na różne etapy przebiegu procesu zapalnego [26,43]. W terapii biologicznej wykorzystuje się przeciwciała przeciwko interleukinom prozapalnym [44], np.: daklizumab, basiliksymab (przeciwko receptorom IL-2), atlizumab, tokilizumab (przeciwko receptorom IL-6) czy przeciwciała przeciwko IL-12, -17, -23. Podejmuje się także próby podawania interleukin przeciwzapalnych, tj.: rekombinowana IL-10 (rIL-10) i rIL-11. W terapii nieswoistych zapalnych chorób jelit stosowane są: infliksimab i adalimumab.

CYTOKINY

Obecnie uważa się, że to cytokiny odgrywają główną rolę w nieswoistych zapalnych chorobach jelit [14,37,52,54].

Cytokiny są glikoproteinami o masie cząsteczkowej od kilku do kilkunastu kDa, uwalnianymi przez aktywowane komórki różnych tkanek, np. komórki nabłonka przewodu pokarmowego [48,50]. Stanowią one sieć rozbudowanego systemu regulacji wielu układów, wpływają na funkcjono-

wanie układu nerwowego i tkanki łącznej, regulują różnorodne procesy: proliferację, różnicowanie, ruchliwość komórek, sekrecję ważnych biologicznie substancji. Ponadto mają właściwości hormonopodobne, biorą udział w procesach krwiotworzenia, wpływają na funkcje innych komórek i warunkują ich wzajemne oddziaływanie, są mediatorami procesów zapalnych i odpowiedzi immunologicznej oraz procesów naprawy i gojenia się tkanek. Ze względu na ich właściwości dzieli się je na cytokiny prozapalne i przeciwzapalne.

CYTOKINY PROZAPALNE

Rola cytokin prozapalnych w nieswoistych zapalnych chorobach jelit polega na inicjowaniu, nasilaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego. Należą do nich: IL-1, -6, -17, -18, -23. Badano m.in. ekspresję mRNA IL-1 β , -2, -4, -6, -10, IFN i TNF w biopsjach śluzówki jelita i w wyizolowanych mononuklearach krwi obwodowej pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit [41]. Stwierdzono, że nadmierna ekspresja IL-1 β , TNF i IL-6 była ograniczona do zapalnie zmienionej błony śluzowej i korelowała z aktywnością choroby oraz stężeniem CRP u pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego.

Interleukina 1 (IL-1) obejmuje rodzinę cytokin, do której należy ponad 10 cząsteczek, m.in. IL-1 α , IL-1 β , IL-1 γ (IL-18), IL-1 ϵ , IL-1 δ , IL-1Ra, IL-1H. IL-1 jest jednym z głównych regulatorów reakcji zapalnej/immunologicznej, wydzielanym głównie przez monocyty i makrofagi różnych tkanek w odpowiedzi na lipopolisacharyd ściany bakteryjnej [8]. IL-1 α i IL-1 β , kodowane przez 2 oddzielne geny, są homologiczne w 25%, powstają w komórce z prekursorów w wyniku działania odpowiednich enzymów proteolitycznych. IL-1 α jest aktywna już jako prekursor i występuje wewnątrz oraz na powierzchni komórek ją wytwarzających. IL-1 α może działać jako cząsteczka błonowa na sąsiednie komórki. IL-1 β to postać głównie sekrecyjna, prawie zawsze uwalniana przez monocyty krwi obwodowej i komórki izolowane z zapalnie zmienionej śluzówki przewodu pokarmowego pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. IL-1 β inicjuje i nasila proces zapalny w jelicie grubym [27,48,50]. IL-1 stymuluje limfocyty T do syntezy innych cytokin prozapalnych, wpływa na proliferację i różnicowanie limfocytów B. Ponadto pobudza uwalnianie czynników wzrostu i czynników chemotaktycznych, tym samym indukuje migrację komórek żernych do śluzówki jelita i podtrzymuje miejscowy proces zapalny. Jednocześnie działa ogólnoustrojowo powodując podwyższenie temperatury ciała czy zwiększając wytwarzanie białek ostrej fazy.

IL-1Ra jest antagonistą receptora IL-1 [5] i bierze udział w regulacji zwrotnej. Podwyższone stężenia IL-1 β i IL-1Ra stwierdzono w stolcu i w surowicy pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, zwłaszcza w aktywnej fazie choroby [48,50]. Stężenia te były wyższe w stolcu niż w surowicy i korelowały z przyspieszeniem OB. Stężenia IL-1 β i IL-1Ra, wydzielanych do światła jelita, nie korelują z ogólnoustrojowymi wykładnikami stanu zapalnego (leukocytozą i zwiększoną liczbą płytek krwi) ze względu na krótki okres ich półtrwania i przyspieszoną degradację przez enzymy proteolityczne [48]. Istnieją próby hamowa-

nia reakcji zapalnych, m. in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów i wrzodzącym zapaleniu jelita grubego przez podawanie pacjentom rozpuszczalnego receptora IL-1 β i IL-1Ra. Przypuszcza się, że IL-1Ra hamując IL-1 β stanowi jeden z czynników ograniczających proces zapalny w jelicie [5]. Zaburzenie równowagi stężeń IL-1/IL-1Ra może doprowadzić do przewlekłego stanu choroby.

Do rodziny IL-1 należy IL-18, która także pełni ważną rolę w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. Podwyższone stężenia IL-18 i IL-18BP stwierdzono w chorobie Leśniowskiego-Crohna i były one znacznie wyższe w aktywnym zapaleniu niż w okresie remisji, co sugeruje, że IL-18 może być markerem procesu zapalnego [28,36]. Myszy pozbawione IL-18 były odporne na rozwój *colitis ulcerosa*, natomiast transgeniczne myszy z nadekspresją IL-18 były bardziej podatne na rozwój tej choroby [17]. IL-18 wpływa na limfocyty T i komórki NK: indukuje wytwarzanie IFN i IL-2, nasila cytotoksyczność limfocytów T CD8⁺, komórek NK i limfocytów CD4⁺ [46]. IL-18 może stymulować limfocyty T CD4⁺, komórki NK, bazofile i komórki tuczne do wydzielania IL-4 i IL-13, co wskazuje na jej udział w odpowiedzi typu Th1 i Th2. Wykryto także rozpuszczalne białko wiążące IL-18 – IL-18BP (IL-18 binding protein) [38]. Zwiększone stężenie krążącego IL-18BP wykryto również w innych autoimmunologicznych i zapalnych chorobach, np.: w reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwardnieniu rozsianym, czy w przewlekłym zapaleniu wątroby [7,29,31].

IL-6 jest cytokiną prozapalną o działaniu plejotropowym. Stężenie IL-6 zwiększa się w surowicy pacjentów z aktywnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, a obniża się w okresie remisji. Ponadto, stężenie IL-6 koreluje z ciężkością i rozległością zmian zapalnych w jelitach. Wykazano, że IL-6 jest także obecna w stolcu zarówno w aktywnej, jak i nieaktywnej fazie wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dzieci [49]. Stwierdzono także zwiększoną ekspresję mRNA IL-6 u pacjentów z aktywną i nieaktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Inni autorzy wykazali zmniejszone stężenia IL-6 i sIL-6R oraz zwiększone stężenie rozpuszczalnej gp130 w surowicy pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego [33]. Wykazali oni także, że rekombinowana rozpuszczalna gp130 hamuje aktywność IL-6, co sugeruje, że rozpuszczalna gp130 może pełnić funkcję inhibitora IL-6 w nieswoistych zapaleniach jelit. IL-6 łącząc się z receptorem aktywuje czynnik transkrypcyjny STAT3, pobudza rekrutację granulocytów i limfocytów T do nabłonka jelita, tym samym inicjuje i podtrzymuje proces zapalny, hamuje apoptozę uszkodzonych komórek i naprawę tkanki jelitowej. IL-6 jest wytwarzana przez monocyty, makrofagi, komórki śródbłonka, limfocyty T i B. Receptor IL-6 składa się z 2 podjednostek: glikoproteiny o masie 80 kDa (IL-6R, CD126, gp80) oraz glikoproteiny o masie 130 kDa (gp130). IL-6 po połączeniu się ze swoistym receptorem błonowym na powierzchni komórki docelowej wykazuje aktywność biologiczną: jest silnym stymulatorem procesów zapalnych, a zwrótnie hamuje wytwarzanie TNF. W płynach ustrojowych IL-6R i gp130 występują w postaci rozpuszczalnej: sIL-6R i sgp130. sIL-6R w połączeniu z IL-6 działa agonistycznie i nie traci zdolności do łączenia się z receptorami na komórkach docelowych, a także wzmacnia działanie IL-6 przez wydłużenie

jej okresu półtrwania w krążeniu [20]. IL-6 jest jednym z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu. Razem z IL-1 β , dzięki właściwościom pobudzającym wydzielanie innych mediatorów zapalnych (np.: IL-8 i eikozanoidów), inicjuje oraz nasila proces zapalny w jelicie grubym [27,37]. Ciągła stymulacja i podtrzymywanie tego procesu prowadzi do uszkodzenia tkanek w wyniku działania uwalnianych enzymów proteolitycznych i wolnych rodników tlenowych [27].

IL-17 również jest plejotropową cytokiną wytwarzaną przez pobudzone limfocyty T, głównie CD4⁺ [1, 45]. IL-17 hamuje powstawanie limfocytów Th2, a jej zwiększone stężenia stwierdzono w surowicy i błonie śluzowej jelita u osób z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wzrost lokalnego wytwarzania IL-17 w jelicie powoduje zwiększenie jej stężenia w kale. Wyższe stężenia IL-17 w kale stwierdzono w aktywnej fazie choroby, co może wskazywać, że uszkodzenia śluzówki w chorobie Leśniowskiego-Crohna są odzwierciedleniem zwiększonego wytwarzania IL-17 w jelitach [14]. Inni autorzy wykazali ekspresję mRNA IL-17 w śluzówce pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, czego nie wykryto w zdrowej błonie śluzowej jelita [9]. Ekspresja IL-17 w jelicie grubym była wyższa w chorobie Leśniowskiego-Crohna niż w *colitis ulcerosa*, a liczba komórek typu Th17 (wytwarzających IL-17 i IFN), wzrastała w aktywnej fazie choroby i obniżała się w okresie remisji [3,9]. Prawdopodobnie zwiększona ekspresja IL-17 w surowicy i w śluzówce w nieswoistych zapaleniach jelit jest związana z odpowiedzią na miejscowy proces zapalny. Ponadto IL-17 nasila proces zapalny poprzez indukowanie wytwarzania prozapalnych cytokin, tj.: IL-1 β i TNF [21].

Do cytokin prozapalnych należy również IL-23. Hölltä i wsp. [14] oceniali stężenia IL-23 w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. Zwiększoną transkrypcję IL-23 wykazano w aktywnej chorobie Leśniowskiego-Crohna, czego nie obserwowano w okresie remisji [14]. Aktywacja transkrypcji IL-23 może być jednym z czynników podtrzymujących uszkodzenie tkanki, a jej wpływ na rozwój procesu zapalnego w jelitach może się odbywać bez udziału komórek typu Th17 [15,47]. Prawdopodobnie IL-23 jest istotnym czynnikiem stymulującym i podtrzymującym wytwarzanie IL-17 i IL-6 [3,54].

Czynnik martwicy nowotworów TNF (tumor necrosis factor) jako prozapalny mediator pełni ważną rolę w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. TNF bierze udział zarówno w powstawaniu, jak i podtrzymywaniu stanu zapalnego w błonie śluzowej jelit. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w śluzówce jelita stwierdzono dużą liczbę komórek układu odpornościowego, wykazujących ekspresję mRNA TNF- α [35]. Zwiększone wytwarzanie TNF- α wiąże się ze wzrostem jego stężenia głównie w śluzówce i świetle jelita oraz koreluje z klinicznymi i laboratoryjnymi wskaźnikami stanu zapalnego [41,53]. Wykazano, że stężenia TNF- α były znacząco wyższe w surowicy pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niż w surowicy osób zdrowych [24]. Nadmierna ekspresja TNF- α , IL-1 β i IL-6 u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego była ograniczona do zapalnie zmienionej błony śluzowej

jelita i korelowała z aktywnością choroby i wzrostem CRP w surowicy [41]. Stwierdzono również, że stężenia TNF- α były znacząco wyższe w aktywnej fazie choroby niż w okresie remisji, co potwierdza jego korelację ze stopniem zaawansowania choroby [24,41]. Aktualne schematy leczenia nieswoistych zapalnych chorób jelit uwzględniają leki biologiczne, które wpływają na aktywność biologiczną TNF- α [53]. Są to: adalimumab i infliksymab, które skutecznie indukują i podtrzymują kliniczną remisję oraz powodują gojenie się śluzówki jelita. Pierwszy z tych leków to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, które swoiście łączy się z ludzkim TNF- α i blokuje jego wiązanie się z receptorami TNF- α – p55 i p75 na powierzchni komórki docelowej. Infliksymab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, wiążące się z rozpuszczalną i transbłonową postacią ludzkiego TNF- α . Poza blokowaniem aktywności tej cytokiny, infliksymab ogranicza napływ komórek zapalnych do chorobowo zmienionej śluzówki jelit. Przypuszcza się, że w niektórych przypadkach terapia biologiczna może stanowić alternatywę dla chirurgicznego leczenia nieswoistych zapalnych chorób jelit [5].

CYTOKINY PRZECIWPALNE

Kolejną grupę cytokin stanowią cytokiny przeciwpalne: IL-4, -10, -13, które hamują proces zapalny w śluzówce jelita grubego. Są one wytwarzane głównie przez pobudzone limfocyty Th2 [10].

Przeciwpalne działanie IL-4 i IL-13 polega na hamowaniu wytwarzania cytokin prozapalnych (TNF, IL-1, IL-6 i chemokiny) przez monocyty i makrofagi oraz stymulowaniu receptora IL-1. Ekspresję mRNA IL-4 wykrywa się u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, natomiast nie wykryto jej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. IL-4 działa immunosupresyjnie w tkance jelitowej, w aktywnej chorobie hamuje wytwarzanie VEGF przez mononukleary krwi obwodowej [11]. Razem z IL-10 może hamować niektóre elementy odpowiedzi komórkowej, np.: hamuje wydzielanie IFN przez limfocyty Th1. W zwierzęcych modelach, pozbawionych receptora TCR na limfocytach, po leczeniu z zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał anty-IL-4, stwierdzono zmniejszoną ekspresję mRNA IL-4 w limfocytach Th2 i zwiększoną ekspresję IFN. Wyniki tego eksperymentu sugerują, że IL-4 odgrywa główną rolę w indukowaniu komórek Th2 CD4⁺ w jelicie grubym zmieniając odpowiedź typu Th2 na odpowiedź typu Th1 [16]. Inni autorzy wykazali, że IL-4 ma większy wpływ na rozwój wrzodziejącego zapalenia jelita grubego niż IFN [34].

IL-10 również hamuje cytokiny prozapalne uwalniane z limfocytów T i makrofagów w aktywnym nieswoistym zapaleniu jelit. U myszy z unieczynnionym genem IL-10 stwierdzono rozwój stanów zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego [54]. Badania Woźniak-Stolarskiej wykazały podwyższone stężenia IL-10 w surowicy pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelita [51]. Inni autorzy zaobserwowali zwiększone stężenia mRNA IL-10 w błonie śluzowej jelit u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i poziomy te korelowały z aktywnością choroby [32]. Podanie IL-10 pacjentom z *colitis ulcerosa* zmniejsza ich dolegliwości. Przeciwpalne działanie wykazuje

przez hamowanie transkrypcji czynnika jądrowego NF- κ B, hamowanie wydzielania: metaloproteinaz tkankowych, czynnika tkankowego oraz cyklooksyzogenazy 2, a także ogranicza apoptozę monocytów i makrofagów podczas infekcji [2]. IL-10 moduluje odpowiedź organizmu poprzez hamowanie uwalniania cytokin przez limfocyty Th1 (tj.: IFN, IL-2), monocyty i makrofagi (tj.: IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-12, G-CSF, GM-CSF, TNF) oraz uwalniania reaktywnych związków tlenowych i tlenu azotu [12].

IL-13 strukturą i funkcją przypomina IL-4 [19]. W nieswoistych zapaleniach jelit IL-13 obniża wytwarzanie cytokin prozapalnych i wpływa na białka warunkujące szczelność bariery jelitowej [19,25,40]. Badania obejmujące grupę dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit wykazały istotną statystycznie różnicę w stężeniu IL-13 między grupą pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (19,29 \pm 15,05 pg/ml), a grupą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (57,44 \pm 32,17 pg/ml) [55]. W badaniach oceniających stężenie IL-13 w błonie śluzowej jelita stwierdzono znacząco niższe stężenia IL-13 w grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niż w grupie z chorobą Leśniowskiego-Crohna czy w grupie kontrolnej. Autorzy tych prac wskazują, że ocena śluzówkowego stężenia IL-13 mogłaby różnicować pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Wykazano, że współ-

ne podanie IL-4, -10 i -13 lepiej moduluje proces zapalny niż podanie osobne, co może mieć zastosowanie w terapii biologicznej [25].

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane literaturowe potwierdzają istotną rolę układu odpornościowego w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. Badania wykazują wzmożoną aktywację limfocytów T, monocytów/makrofagów, które są źródłem cytokin wpływających na dalszy przebieg reakcji zapalnej/immunologicznej. IL-1 i IL-6 mogą być uważane za markery aktywności choroby, a ich koncentracja w tkance jelitowej może ułatwić rozpoznanie nieswoistych zapalnych chorób jelit. Obecnie próbuje się stosować terapię biologiczną, która ma na celu hamowanie cytokin prozapalnych, podawanie interleukin przeciwzapalnych lub zapobieganie adhezji neutrofilów. Naukowcy poszukują nowych, skutecznych metod leczenia, które zminimalizują przykre dolegliwości i niebezpieczne powikłania tych nieuleczalnych chorób. Badania kliniczne leków biologicznych dają obiecujące wyniki, np. podanie IL-10 pacjentom z *colitis ulcerosa* zmniejsza ich dolegliwości. Należy dalej badać mechanizmy oddziaływania interleukin w nieswoistych zapalnych chorobach jelit, co pozwoli na znalezienie skuteczniejszej metody leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Albanesi C., Scarponi C., Cavani A., Federici M., Nasorri F., Girolomoni G.: Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon- γ - and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2000; 115: 81–87
- [2] Andres P.G., Friedman L.S.: Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1999; 25: 255–281
- [3] Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Fili L., Ferri S., Frosali F., Giudici F., Romagnani P., Tonelli F., Maggi F., Romagnani S.: Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 1849–1861
- [4] Aratari A., Papi C., Clemente V., Moretti A., Luchetti R., Koch M., Capurso L., Caprilli R.: Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig. Liver Dis.*, 2008; 40: 821–826
- [5] Ashwood P., Harvey R., Verjee T., Wolstencroft R., Thompson R.P., Powell J.J.: Functional interactions between mucosal IL-1, IL-1ra and TGF- β 1 in ulcerative colitis. *Inflamm. Res.*, 2004; 53: 53–59
- [6] Bartnik W.: Choroby jelita grubego. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Konturka S.J. (Red.) PZWL, 2006; 364–400
- [7] Bresnihan B., Roux-Lombard P., Murphy E., Kane D., FitzGerald O., Dayer J.M.: Serum interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: 726–729
- [8] Dinarello C.A.: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002; 20: S1–S13
- [9] Fujino S., Andoh A., Bamba S., Ogawa A., Hata K., Araki Y., Bamba T., Fujiyama Y.: Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.*, 2003; 5: 65–70
- [10] Fuss I.J., Heller F., Boirivant M., Leon F., Yoshida M., Fichtner-Feigl S., Yang Z., Exley M., Kitani A., Blumberg R.S., Mannon P., Strober W.: Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1490–1497
- [11] Griga T., Hebler U., Voigt E., Tromm A., May B.: Interleukin-4 inhibits the increased production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatoenterol.*, 2000; 47: 1604–1607
- [12] Gutkowski K., Gutkowska D.: Rola mechanizmów immunologicznych w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit. *Gastroenterol. Pol.*, 2006; 13: 197–201
- [13] Hampe J., Cuthbert A., Croucher P.J., Mirza M.M., Mascheretti S., Fisher S., Frenzel H., King K., Hasselmeier A., MacPherson A.J., Bridger S., van Deventer S., Forbes A., Nikolaus S., Lennard-Jones J.E., Foelsch U.R., Krawczak M., Lewis C., Schreiber S., Mathew C.G.: Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet.* 2001; 357: 1925–1928
- [14] Hölttä V., Klemetti P., Sipponen T., Westerholm-Ormio M., Kociubinski G., Salo H., Räsänen L., Kolho K.L., Färkkilä M., Savilahti E., Vaarala O.: IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2008; 14: 1175–1184
- [15] Hue S., Ahern P., Buonocore S., Kullberg M.C., Cua D.J., McKenzie B.S., Powrie F., Maloy K.J.: Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 2473–2483
- [16] Iijima H., Takahashi I., Kishi D., Kim J.K., Kawano S., Hori M., Kiyono H.: Alteration of interleukin 4 production results in the inhibition of T helper type 2 cell-dominated inflammatory bowel disease in T cell receptor alpha chain-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 607–615
- [17] Ishikura T., Kanai T., Uraushihara K., Iiyama R., Makita S., Totsuka T., Yamazaki T., Sawada T., Nakamura T., Miyata T., Kitahara T., Hibi T., Hoshino T., Watanabe M.: Interleukin-18 overproduction exacerbates the development of colitis with markedly infiltrated macrophages in interleukin-18 transgenic mice. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003; 18: 960–969
- [18] Jump R.L., Levine A.D.: Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2004; 10: 462–478
- [19] Kadivar K., Ruchelli E.D., Markowitz J.E., Defelice M.L., Strogatz M.L., Kanzaria M.M., Reddy K.P., Baldassano R.N., von Allmen D., Brown K.A.: Intestinal interleukin-13 in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2004; 10: 593–598
- [20] Kallen K.J.: The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1592: 323–343
- [21] Katz Y., Nativ O., Beer Y.: Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukins 1, 6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a "fine-tuning cytokine" in inflammation processes. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 2176–2184
- [22] Kmiec Z., Kartanowicz D., Wierzbiński P.: Rola odpowiedzi immunologicznej w patogenezie chorób przewodu pokarmowego. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. Żywnienie Dziecka.* 2004; 6: 417–422

- [23] Knösel T., Schewe C., Petersen N., Diemel M., Petersen I.: Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease. *Pathol. Res. Pract.*, 2009; 205: 223–230
- [24] Komatsu M., Kobayashi D., Saito K., Furuya D., Yagihashi A., Araake H., Tsuji N., Sakamaki S., Niitsu Y., Watanabe N.: Tumor necrosis factor- α in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1297–1301
- [25] Kucharzik T., Lugering N., Weigelt K., Adolf M., Domschke W., Stoll R.: Immunoregulatory properties of IL-13 in patients with inflammatory bowel disease: comparison with IL-4 and IL-10. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 104: 483–490
- [26] Kurtovic J., Segal I.: Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease. *Trop. Gastroenterol.*, 2004; 25: 9–14
- [27] Kwon K.H., Murakami A., Hayashi R., Ohigashi H.: Interleukin-1 β targets interleukin-6 progressing dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 337: 645–654
- [28] Leach S.T., Messina J., Lemberg D.A., Novick D., Rubenstein M., Day A.S.: Local and systemic interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008; 14: 68–74
- [29] Ludwiczek O., Kaser A., Novick D., Dinarello C.A., Rubinstein M., Vogel W., Tilg H.: Plasma levels of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein are elevated in patients with chronic liver disease. *J. Clin. Immunol.*, 2002; 22: 331–337
- [30] Macdonald T.T., Monteleone G., Pender S.L.: Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Immunol.*, 2000; 51: 2–9
- [31] Majda-Stanisławska E., Pietrzak A., Brzezińska-Baszczyk E.: Serum IL-18 concentration does not depend on the presence of HCV-RNA in serum or in PBMC. *Hepatogastroenterol.*, 2008; 55: 212–215
- [32] Melgar S., Yeung M., Bas A., Forsberg G., Suhr O., Oberg A., Hammarstrom S., Danielsson A., Hammarstrom M.L.: Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 134: 127–137
- [33] Mitsuyama K., Tomiyasu N., Suzuki A., Takaki K., Takedatsu H., Masuda J., Yamasaki H., Matsumoto S., Tsuruta O., Toyonaga A., Sata M.: A form of circulating interleukin-6 receptor component soluble gp130 as a potential interleukin-6 inhibitor in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006; 143: 125–131
- [34] Mizoguchi A., Mizoguchi E., Bhan A.K.: The critical role of interleukin 4 but not interferon gamma in the pathogenesis of colitis in T-cell receptor alpha mutant mice. *Gastroenterol.*, 1999; 116: 320–326
- [35] Monteleone G., Fina D., Caruso R., Pallone F.: New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2006; 22: 361–364
- [36] Naftali T., Novick D., Gabay G., Rubinstein M., Novis B.: Interleukin-18 and its binding protein in patients with inflammatory bowel disease during remission and exacerbation. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007; 9: 504–508
- [37] Naito Y., Takagi T., Uchiyama K., Kuroda M., Kokura S., Ichikawa S., Yanagisawa R., Inoue K., Takano H., Satoh M., Yoshida N., Okanou T., Yoshikawa T.: Reduced intestinal inflammation induced by dextran sodium sulfate in interleukin-6-deficient mice. *Int. J. Mol. Med.*, 2004; 14: 191–196
- [38] Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H.: Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2001, 12: 53–72
- [39] Niv Y., Abuksis G., Fraser G.M.: Epidemiology of Crohn's disease in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999; 94: 2961–2965
- [40] Prasad S., Mingrino R., Kaukinen K., Hayes K.L., Powell R.M., MacDonald T.T., Collins J.E.: Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Lab. Invest.*, 2005; 85: 1139–1162
- [41] Raddatz D., Bockemuhl M., Ramadori G.: Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 17: 547–557
- [42] Rogler G.: Update in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Cur. Opin. Gastroenterol.*, 2004; 20: 311–317
- [43] Sandborn W.J., Targan S.R.: Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.*, 2002; 122: 1592–1608
- [44] Shepela C.: The safety of biologic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Minn. Med.*, 2008; 91: 42–45
- [45] Shin H.C., Benbernou N., Esnault S., Guenounou M.: Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. *Cytokine*, 1999; 11: 257–266
- [46] Son Y.I., Dallal R.M., Mailliard R.B., Egawa S., Jonak Z.L., Lotze M.T.: Interleukin-18 (IL-18) synergizes with IL-2 to enhance cytotoxicity, interferon-gamma production, and expansion of natural killer cells. *Cancer Res.*, 2001; 61: 884–888
- [47] Uhlig H.H., McKenzie B.S., Hue S., Thompson C., Joyce-Shaikh B., Stepankova R., Robinson N., Buonocore S., Tlaskalova-Hogenova H., Cua D.J., Powrie F.: Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate pathology. *Immunity*, 2006; 25: 309–318
- [48] Wędrychowicz A., Fyderek K., Stopyrowa J.: Stool and serum interleukin 1 β and interleukin receptor antagonist and laboratory disease markers in children with active ulcerative colitis. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. Żywienie Dziecka* 2002; 4: 369–372
- [49] Wędrychowicz A., Stopyrowa J., Fyderek K.: Serum and stool interleukin 6 in active and inactive ulcerative colitis in children. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. Żywienie Dziecka*, 2000; 2: 165–169
- [50] Wędrychowicz A., Stopyrowa J., Fyderek K.: Stool interleukin 1 β and interleukin receptor antagonist concentrations correlation with ulcerative colitis activity during recovery in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2000, 31(Suppl.2): 20
- [51] Woźniak-Stolarska B., Sajewicz Z., Błachut K.: Poziom interleukiny 10 (IL10) w surowicy krwi w zapalnych chorobach jelit. *Gastroenterol. Pol.*, 2002; 9: 94
- [52] Xavier R.J., Podolsky D.K.: Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427–434
- [53] Yamamoto-Furusho J.K.: Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 1893–1896
- [54] Yen D., Cheung J., Scheerens H., Poulet F., McClanahan T., McKenzie B., Kleinschek M.A., Owyang A., Mattson J., Blumenschein W., Murphy E., Sathe M., Cua D.J., Kastelein R.A., Rennick D.: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1310–1316
- [55] Żabka A., Mazur B., Karczewska K., Dyduch A.: IL-10 and IL-13 serum concentrations in children with inflammatory bowel disease. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. Żywienie Dziecka* 2007; 9: 105–107

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.