

Az IL-10 citokin család szerepe a vesefibrózisban

Role of IL-10 family of cytokines in kidney fibrosis

Pap Domonkos¹, Veres-Székely Apor², Szebeni Beáta¹, Sziksz Erna¹, Kiss Zoltán¹,
Takács István Márton², Reusz György², Szabó J Attila^{1, 2}, Vannay Ádám^{1, 2}

¹ MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport

² Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Levelező szerző:

Dr. Vannay Ádám

Semmelweis Egyetem

I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

1082 Budapest, Bókay János utca 54.

E-mail: vannay.adam@med.semmelweis-univ.hu

Absztrakt

A krónikus veseelégtelenség a lakosság 8-16%-át érintő, mind orvosi mind gazdasági szempontból igen jelentős egészségügyi probléma. A krónikus veseelégtelenségre etiológiájától függetlenül jellemző a krónikus gyulladás, mely a vese miofibroblasztjainak aktivációjához vezet. A miofibroblasztok tartós aktivációja az extracelluláris mátrix kóros felhalmozódásához, a vese szövet struktúrájának felbomlásához, hegesedéséhez és végül a vese funkciójának beszűküléséhez vezet. Bár a krónikus veseelégtelenség pontos pathomechanizmusáról napról napra többet tudunk, jelenleg nem rendelkezünk olyan célzott gyógyszerrel mely képes lenne a kórkép progresszióját csökkenteni vagy megállítani. Cikkünkben az IL-10 citokin család tagjainak szöveti hegesedésben betöltött szerepét összegeztük.

Kulcsszavak: krónikus veseelégtelenség, vesefibrózis, extracelluláris mátrix, IL-10 citokin család

Chronic renal failure is a major health problem, affecting 8 to 16% of the population. Regardless of the etiology the common hallmark of chronic renal failure is inflammation, leading to the activation of renal myofibroblasts. Chronic activation of myofibroblasts lead to abnormal accumulation of extracellular matrix, disruption of the architecture of the kidney and finally to reduced renal function. Although our knowledge is rapidly expanding about the pathomechanism of chronic renal failure, we still have no drug to treat or hinder the progression of the disease. In our present review article, we summarize the role of the cytokines of the IL-10 family in renal scarring.

Keywords: chronic renal failure, kidney fibrosis, extracellular matrix, IL-10 cytokine family

Bevezetés

A szöveti hegesedéssel járó betegségek, mint a krónikus veseelégtelenség (KVE), egyre jelentősebb egészségügyi problémát jelentenek világszerte. A fejlett országokban a különböző szerveket érintő kóros mértékű szöveti hegesedés a halálesetek mintegy felében játszik központi szerepet (1, 2). A KVE hátterében meghúzódó leggyakoribb ok a cukor, illetve a magas vérnyomás betegség (3). A különböző etiológiájú KVE-ek közös jellemzője a krónikus gyulladás, mely szoros korrelációt mutat a vese szövetének hegesedésével. A gyulladás hatására a vesét infiltráló immunsejtekből, illetve a vese saját sejtjeiből, így a vese epitél sejtjeiből számos citokin, illetve növekedési faktor szabadul fel (4, 5). Ezen faktorok egyrészt szabályozzák magát a gyulladást, másrészt a szöveti hegesedés fő effektor sejtjeinek számító miofibroblasztok (MF) aktivációját. Az egészséges vesében nem található MF-ok, azok a gyulladás hatására jelennek meg a szövetben. Bár a MF-ok pontos eredete mindmáig tisztázatlan, feltételezik, hogy rezidens fibroblasztokból, csontvelői eredetű, epitél, endotél, pericita és sima izom eredetű sejtjeiből is kialakulhatnak (6, 7). A MF-ok α -simaizom aktin (α -SMA) pozitív sejtek, melyek fő feladata az extracelluláris mátrix (ECM) komponenseinek, mint a fibrilláris (I-es és III-as típusú kollagén) és nem fibrilláris kollagéneknek (IV-es típusú kollagén), glikoproteineknek (fibronektin, fibrillin, elasztin) és proteoglikánoknak szintézise. A MF-ok által termelt ECM nem csak a sejtek regenerációját elősegítő fizikai támaszték, hanem integrin kötő képessége, valamint a sejtek számára elérhető, szabad növekedési faktorok mennyiségét szabályzó szerepe révén aktívan befolyásolja a sejtek viselkedését. A vese krónikus gyulladása esetén azonban a normál regenerációs folyamatban zavar alakul ki, a MF-ok tartósan aktivált állapotban maradva túlzott mennyiségű ECM-et termelnek, ami végül a vese szerkezetének megbomlásához, funkciójának beszűküléséhez, majd elvesztéséhez vezet.

Az IL-10 család felépítése, főbb jellemzői

A szöveti hegesedés pathomechanizmusa kapcsán számos gyulladáshoz vezető faktor, így a transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β), a vérlemezke eredetű növekedési faktor B (PDGF-B), a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF), az IL-1 β , az IL-6 vagy az IL-13 szerepe jól ismert. Azonban a közelmúlt kutatási eredményeinek fényében a szakemberek egyre nagyobb figyelmet szentelnek szöveti hegesedés kapcsán egy új, jóval kevésbé ismert fehérje családra, az IL-10 citokin családra is (8).

Az IL-10 citokin családba a névadó molekula mellett, további 8, szerkezetében és receptor affinitásában hasonlóságot mutató molekula tartozik, úgy mint IL-19, -20, -22, -24, -26, -28A, -28B és az IL-29 (9). A citokin család tagjai biológiai funkciójuk alapján további három alcsaládba sorolhatók be. Az első alcsaládba egyedül a névadó IL-10 tartozik, mely ismertén csökkenti a gyulladásos immunválaszt; az IL-20 alcsaládba tartozik az L-19, -20, -22, -24 és a IL-26 melyek legjobban feltárt funkciója a szervezet bakteriális fertőzésekkel szembeni védelme, valamint a sebgyógyulás során végbemenő szöveti remodelling folyamatának szabályozása. A harmadik, a III-as típusú interferonok alcsaládjá, ide tartozik az IL-28A és B, valamint az IL-29, mely citokinek elsősorban antivirális hatásukról ismertek (10).

IL-10-et szinte valamennyi immunsejt, így a makrofágok, dendritikus sejtek, természetes ölősejtek (NK), CD8+ T sejtek, B limfociták, Th1, Th17, Treg, valamint a hízósejtek is termelnek. Az IL-10 citokin homodimerjei két IL-10R α és két IL-10R β alkotta tetramer receptor komplexhez kötődve aktiválják a JAK1/STAT3 jelátviteli útvonalat, melynek hatására fokozódik a sejtekben a citokin jelátvitelt gátló SOCS3 molekula szintézise, mely végső soron csökkenti az IL-1 β , illetve TNF α termelést, így a gyulladást (11).

E mellett az IL-10 gátolja az antigénprezentáló sejtek fő hisztokompatibilitási komplex II (MHC II) kifejeződését, ezáltal gátolva B és T limfociták által mediált adaptív immunválaszt. Összességében tehát az IL-10 mind a veleszületett mind az adaptív immunrendszer túlzott aktivációjával szemben véd. Mivel jól ismert, hogy a gyulladásos folyamatok szoros összefüggést mutatnak a szöveti hegesedéssel nem meglepő, hogy az IL-10 is hatással van a folyamatra. IL-10 génkiütött egereken megfigyelték, hogy IL-10 és így annak anti-inflammatorikus hatásának hiánya miatt fokozott gyulladás alakul ki és a sebgyógyulás jelentős hegeképződéssel jár (12). Ezzel összhangban leírták, hogy az IL-10 emelkedett expressziója hozzájárul a vese iszkémia reperfüziós sérülése következtében kialakuló gyulladás és fibrózis mérsékléséhez (13, 14).

Az IL-10 citokinek következő csoportjának tagjait hasonló biológiai hatásuk alapján soroljuk az IL-20 alcsaládba. Az alcsalád citokinjeinek fő forrásai a monociták, makrofágok, limfociták, NK és epitel sejtek, valamint a fibroblasztok (15). A biológiai szerepük hasonlóságának alapja, hogy az alcsaládkhoz tartozó citokinek egymással nagy strukturális homológiát mutató heterodimer receptorokon keresztül fejtik ki biológiai hatásukat. Az IL-19 az IL-20RA/IL-20RB, az IL-20 és -24 az IL-20RA/IL-20RB és az IL-22RA1/IL-20RB, az IL-22 az L-22RA1/IL-10RB, az IL-26 pedig az IL-20RA/IL-10RB receptor heterodimeren keresztül

befolyásolja a sejtek viselkedését. Az alcsalád receptorai a különféle sejteken különböző mértékben fejeződnek ki. Az IL-10 RB-t jelenlétét elsősorban a hematopoetikus, az IL-20RA-t és IL-20RB-t a bőr, a tüdő, a nemi mirigyek, az IL-22RA1-et pedig a vese, a bél, a máj, a hasnyálmirigy és a bőr sejtjein mutatták ki. Az IL-10-hez hasonlóan az IL-20 alcsalád tagjai receptoraikon keresztül a JAK1/STAT1 és STAT3 valamint az Akt, ERK, JNK és p38 szignalizációs útvonalat aktiválják (16, 17).

A harmadik alcsalád tagjai (IL-28A, -28B, -29) az IL-28R α /IL-10RB heterodimeren keresztül aktiválják a JAK/STAT jelátviteli útvonalat, melyen keresztül antivirális hatást fejtenek ki. Az IL-10 alcsalád többi tagjával ellentétben a szövet hegesedésben betöltött szerepük ismeretlen.

Az IL-10 citokin család szerepe a krónikus veseelégtelenség pathomechanizmusában

Korábban már említettünk, hogy a szöveti gyulladás és a hegesedés közötti kapcsolat igen szoros. A gyulladás a MF aktivációjához és fokozott mennyiségű ECM lerakódásához vezet, mely végül megbontva a vese eredeti architektúráját a vese működésének beszűkülését eredményezi. Jelenleg világszinten mintegy 20-25 millió ember szorul vesepótló kezelésre (18).

Az utóbbi években - nem teljesen meglepő módon - az IL-10 szerepe is felvetődött a KVE kapcsán kialakuló hegesedés pathomechanizmusában. Kimutatták, hogy unilaterális uréter obstrukciót követően (UUO; a vesehegesedés általánosan használt rágcsálómodellje) a vad típusú egerekhez képest fokozott mértékű gyulladás, illetve hegesedés alakul ki az IL-10 KO egerek veséjében (19). UUO-t követően az IL-10 KO egerek veséjében fokozott immunsejt infiltrációt, monocita kemoattraktáns, makrofág stimuláló faktor, tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α), IL-6, valamint IL-8 expressziót figyeltek meg. A gyulladás mellett, fokozódott a MF-ok aktivációjára jellemző α SMA, vimentin, valamint mátrix metalloproteináz 2 (MMP-2) expresszió is. Ezeket az adatokat több másik tanulmány is megerősíti melyekben lokális IL-10 kezelés hatására csökkent a vese a makrofág infiltrációja, illetve a heges területének mérete UUO-t követően (20, 21).

A citokin család többi tagjának szerepe a krónikus veseelégtelenség, illetve a szöveti hegesedés pathomechanizmusában kevésbé tisztázott. Krónikus veseelégtelenségben szenvedőket vizsgálva emelkedett szérum IL-19 és -20 szinteket találtak, valamint kimutatták, hogy ezen citokinek fokozzák a vese epitél sejtek apoptózisát, valamint TGF- β expresszióját

(22, 23). Ezzel összhangban a különböző nephrotoxikus hatóanyagok mint a HgCl₂, az Adefovir, a Dipivoxil, a Cisplatin vagy az Ifosfamid hatására a vese proximális tubuláris epitél sejtjei fokozott IL-19, illetve IL-20 termeléssel válaszoltak (24).

Az IL-22 szérumszintjét is emelkedettnek találták C57/Bl6 egerek vese iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodást követően (25). Az egerek rekombináns IL-22-vel való kezelése csökkentette azok veséjének I/R károsodást követő szövettani elváltozásait és a szérumszintjüket emelkedését. Az IL-22 jótékony hatásának hátterében, annak oxidatív stresszt csökkentő hatását feltételezik.

Kutatócsoportunk a kongenitális obstruktív nefropátia patomechanizmusát vizsgálva hívta fel a figyelmet az IL-24 jelentőségére (26). UUO-t követően az újszülött patkányok veséjének IL-24 expressziója igen jelentős mértékben emelkedett meg. Vizsgálataink rámutattak, hogy az IL-24 befolyásolja a vese epitél sejtjeinek IL-6 valamint MMP3 expresszióját.

Az IL-26 citokint a korábbi tanulmányok elsősorban gyulladással, immunsejt aktivációval járó folyamatokkal hozták összefüggésbe, KVE-ben betöltött szerepe még tisztázásra vár.

A vesehegesedés lehetséges gyógyszeres terápiája

Az évente világszinten közel egymillió ember haláláért felelős KVE kezelése jelentős egészségügyi kihívást jelent. Jelenleg, a nyilvánvaló szükség ellenére sem rendelkezünk a KVE-ben fellépő hegesedés gátlására alkalmas gyógyszeres terápiával.

A hegesedési folyamat klasszikus elemét, a TGF- β -t gátló Pirfenidont az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala az FDA ugyan engedélyezte az idiopáthiás tüdőhegesedés gátlásának kezelésére, a sok tekintetben hasonló pathomechanizmusú KVE kezelése kapcsán megkezdett klinikai vizsgálatok azonban még nem zárultak le. Arról sem szabad megfeledkezni, hogy a TGF- β , illetve a hegesedés eddig beazonosított központi biológiai útvonalai számos egyéb, jelentős biológiai útvonalat is befolyásolnak. Maga a TGF- β például a hegesedés mellett, központi szerepet játszik az embriogenezisben (27), az immunrendszer működésében (28), vagy a daganatképződés folyamatában (29). Mivel a KVE kialakulása és így terápiája is hosszú évekig tartó periódust ölel fel, ezért kezelése kapcsán a lehetséges mellékhatásokra különösen tekintettel kell lenni.

A KVE terápiája kapcsán várható nehézségek miatt, rendkívül fontos az olyan új gyógyszer támadáspontok, gyógymódok feltárása, melyek komoly mellékhatások nélkül teszik lehetővé a vese túlzott mértékű hegesedésének gátlását.

Az elmúlt években számos különböző *in vivo* preklinikai vizsgálat bizonyította a rekombináns IL-10, illetve IL-10-et szecernáló *Lactococcus lactis*, a rekombináns IL-22 vagy az IL-20 és IL-20RA neutralizáló antitestek gyulladáscsökkentő, a fokozott ECM termelést gátló terápiás előnyeit (30, 31, 32). Gyulladásos bélbetegség kezelése kapcsán klinikai vizsgálatok is történtek rekombináns IL-10 kezeléssel (33, 34, 35). A kezelések jól tolerálhatók és biztonságosak voltak, elősegítették a betegek remisszióját és csökkentették a relapszusok számát. Mindezen sikerek ellenére nincs klinikai adat a hatóanyagok hegesedést gátló hatásáról és a KVE kezelése kapcsán sem indítottak még klinikai vizsgálatokat.

Ezért bár az eddigi adatok reménykeltőek az IL-10 citokinek terápiás felhasználása kapcsán, még számos preklinikai és klinikai vizsgálatot kell elvégezni a hatóanyagok KVE kezelésére való klinikai hatékonyságának vizsgálata előtt.

Támogatások: Az összefoglaló a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával valamint, az



Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4-SE-109 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. OTKA K116928. FIKP.

Irodalom

1. Pinzani M. Welcome to fibrogenesis & tissue repair 2008.
2. Cox TR, Ertel JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Disease models & mechanisms* 2011, 4(2), 165-178.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet* 2013, 382(9888), 260-272.
4. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: basic biology and clinical correlates. *Blood reviews* 2009, 23(4), 177-189.
5. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 2004, 103(6), 2096-2104.
6. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nature medicine* 2013, 19(8), 1047.
7. Eddy AA. The origin of scar-forming kidney myofibroblasts. *Nature medicine* 2013, 19(8), 964.
8. Sziksz E, Pap D, Lippai R et al. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators of inflammation*, 2015.
9. Hazlett LD, Jiang X, McClellan SA. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2014, 30(5), 373-380.
10. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual review of immunology* 2011, 29, 71-109.
11. Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes. *Journal of interferon & cytokine research* 1999, 19(6), 563-573.
12. Kim JY, Chun SY, Lee SH et al. In Vivo Validation Model of a Novel Anti-Inflammatory Scaffold in Interleukin-10 Knockout Mouse. *Tissue engineering and regenerative medicine* 2018, 15(4), 381-392.
13. Thorenz A, Derlin K, Schröder C, Dressler L et al. Enhanced activation of interleukin-10, heme oxygenase-1, and AKT in C5aR2-deficient mice is associated with protection from ischemia reperfusion injury-induced inflammation and fibrosis. *Kidney international* 2018, 94(4), 741-755.
14. Wang J, Djudjaj S, Gibbert L et al. YB-1 orchestrates onset and resolution of renal inflammation via IL 10 gene regulation. *Journal of cellular and molecular medicine* 2017, 21(12), 3494-3505.
15. Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines—from host defence to tissue homeostasis. *Nature reviews Immunology* 2014, 14(12), 783.
16. Andoh A, Shioya M, Nishida A et al. Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease. *The Journal of Immunology* 2009, jimmunol-0804169.

-
17. Weathington NM, Snavely CA, Chen BB et al. Glycogen synthase kinase-3 β stabilizes the interleukin (IL)-22 receptor from proteasomal degradation in murine lung epithelia. *Journal of Biological Chemistry* 2014, 289(25), 17610-17619.
 18. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004, 15(1 suppl), S25-S29.
 19. Jin Y, Liu R, Xie J et al. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Laboratory investigation* 2013, 93(7), 801.
 20. Rodell CB, Rai R, Faubel S et al. Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor β antagonist for treatment of chronic kidney disease. *Journal of Controlled Release* 2015, 206, 131-139.
 21. Soranno DE, Lu HD, Weber HM et al. Immunotherapy with injectable hydrogels to treat obstructive nephropathy. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2014, 102(7), 2173-2180.
 22. Jennings P, Crean D, Aschauer L, Limonciel A et al. Interleukin-19 as a translational indicator of renal injury. *Archives of toxicology* 2015, 89(1), 101-106.
 23. Wei CC, Li HH, Hsu YH et al. Interleukin-20 targets renal cells and is associated with chronic kidney disease. *Biochemical and biophysical research communications* 2008, 374(3), 448-453.
 24. Li HH, Hsu YH, Wei CC et al. Interleukin-20 induced cell death in renal epithelial cells and was associated with acute renal failure. *Genes and immunity* 2008, 9(5), 395.
 25. Xu MJ, Feng D, Wang H et al. IL-22 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by targeting proximal tubule epithelium. *Journal of the American Society of Nephrology* 2014, ASN-2013060611.
 26. Pap D, Sziksz E, Kiss Z et al. Microarray analysis reveals increased expression of matrix metalloproteases and cytokines of interleukin-20 subfamily in the kidneys of neonate rats underwent unilateral ureteral obstruction: A potential role of IL-24 in the regulation of inflammation and tissue remodeling. *Kidney and Blood Pressure Research* 2017, 42(1), 16-32.
 27. Li Q. Transforming growth factor β signaling in uterine development and function. *Journal of animal science and biotechnology* 2014, 5(1), 52.
 28. Travis MA, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity. *Annual review of immunology* 2014, 32, 51-82.
 29. Papageorgis P. TGF β signaling in tumor initiation, epithelial-to-mesenchymal transition, and metastasis. *Journal of oncology*, 2015.
 30. Steidler L, Hans W, Schotte L et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2010, 289(5483), 1352-1355.
 31. Kong X, Feng D, Wang H et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012, 56(3), 1150-1159.
 32. Chiu YS, Wei CC, Lin YJ et al. IL-20 and IL-20R1 antibodies protect against liver fibrosis. *Hepatology* 2014, 60(3), 1003-1014.
 33. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2004, 10(5), 620.

-
34. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000, 119(6), 1473-1482.
 35. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000, 119(6), 1461-1472.