

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 4(90), p. 221–227.

YKL-40 baltymo ryšys su astma: sisteminė literatūros apžvalga

Daina Bastytė^{1,2}
Brigita Šitkauskienė¹

Santrauka

Įvadas. Astma yra lėtinė kvėpavimo takų liga, pasižyminti ryškiu patogenezės heterogeniškumu ir etiologijos nevienalytiškumu. Skirtingiems astmos fenotipams ir endotipams būdingi skirtingi imunologiniai mechanizmai, lemiantys sudėtingą ligos diagnostiką ir gydymą. Siekiant geresnių diagnostikos galimybių svarbu atkreipti dėmesį į naujus perspektyvius laboratorinius astmos vertinimo rodiklius. YKL-40 – tai neseniai atrastas žmogaus glikoproteinas, kuris, tikėtina, galėtų būti adekvatus žymuo vertinant astmos sunkumą bei diferencijuojant imunologinius mechanizmus. Nėra visiškai aišku, kaip tiksliai veikia YKL-40 ir su koku imunologiniu astmos mechanizmu labiau susijusi šio baltymo raiška.

Tyrimo tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėtas YKL-40 baltymo ryšys su skirtingais astmos imunologiniais mechanizmais, įvertinti YKL-40 baltymo sąsajas su imuninio atsako aktyvumo žymenimis. Pirminis rezultatų rodiklis buvo YKL-40 kiekis sergančiųjų astma kraujo serume ir (ar) skrepliuose. Atlikus paiešką duomenų bazėse iš viso rasti 87 straipsniai. Apskritai, į sisteminę apžvalgą įtraukta 10 straipsnių, kurie publikuoti 2016–2021 m. laikotarpiu.

Rezultatai. Sisteminės apžvalgos rezultatai parodė, kad astma sergančių pacientų kraujo mėginiuose YKL-40 lygis buvo daug didesnis nei sveikų tiriamųjų grupėse. Kai kurie tyrimai parodė, kad didesnis YKL-40 kiekis aptinkamas esant alerginei astmai nei sveikiems ar sergantiems nealerginei astma tiriamiesiems. Dauguma publikuotų tyrimų nerado YKL-40 ryšio su eozinofilų ir bendro imunoglobulino E kiekiu, tačiau esant astmai YKL-40 teigiamai koreliavo su neutrofilų kiekiu. Kai kurie tyrimai nustatė teigiamą YKL-40 ryšį su interleukinais IL-6 ir IL-8.

Išvada. Daugumos tyrimų rezultatai parodė YKL-40 baltymo teigiamą ryšį su astmos sunkumu esant tiek alerginei, tiek nealerginei ligos formai, todėl atliktos literatūros analizės rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad YKL-40 kiekio vertinimas gali būti reikšmingas žymuo identifikuojant pacientus, kurie serga sunkia astmos forma.

Reikšminiai žodžiai: astma, YKL-40, CHI3L1, alerginė astma, imunitinis atsakas.

ĮVADAS

Aktualia problema tampa ne tik didėjantis sergamumas astma, bet ir sudėtinga šios ligos patogenezė bei jos heterogeniškumas. Astmai būdinga pa-

togenezės įvairovė susijusi su skirtingais biologiniais fenotipais ir endotipais, tikėtina, lemiančiais klinikinės raiškos nevienalytiškumą, o tai iliustruoja šios ligos sudėtingumą. Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama 2-o

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Imunologijos ir alergologijos klinika

Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Department of Immunology and Allergology
El. paštas: dainabast@gmail.com

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorija

Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Department of Immunology and Allergology, Laboratory of Immunology

tipo imuninio atsako tyrinėjimui ir naujų astmos gydymo būdų paieškai. Sergant astma, 2-o tipo imuninio atsako metu lėtinį kvėpavimo takų uždegimą lemia citokinai – IL-4, IL-5, IL-13 ir juos gaminantys 2-o tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2) arba 2-o tipo igimtos limfoidinės ląstelės (ILC2) [1, 2]. Th2 imuninio atsako metu padidėja bendro imunoglobulino E (IgE) gamyba, sukeliamas eozinofilų infiltracija kvėpavimo takuose, padidėja jų kiekis kraujyje ir skrepliuose [1]. Tačiau daliai astma sergančių asmenų pasireiškia nealerginė ligos forma, kuri susijusi su ILC2 arba nesusijusi su 2-o tipo imuniniu atsaku. Esant nealerginei astmai imuninis atsakas dažnai susijęs su 1-o tipo T limfocitais pagalbininkais (Th1) ir 17-o tipo T limfocitais pagalbininkais (Th17), jų išskiriamais citokinais, tokiais kaip IL-1, IL-6, IL-8, IL-17A/F, IFN- γ , TNF- α , neutrofilų infiltracija kvėpavimo takuose, jų skaičiaus padidėjimu kraujyje ir skrepliuose [1, 3, 4]. Įprasti astmos vertinimo imuniniai žymenys turi ribotą jautrumą ir specifiskumą, o nauji, tikėtina, perspektyvūs astmos vertinimo žymenys klinikinėje praktikoje vis dar nėra taikomi, nes trūksta jų patvirtinimo ir standartizavimo. Dėl to naujausiuose moksliniuose tyrimuose plačiai aptariami inovatyvūs astmos patogenezę atspindintys imuniniai žymenys, neseniai atrastas YKL-40 baltymas, kuris leistų praplėsti astmos laboratorinės diagnostikos ribas, ypač vertinant ligos sunkumą [5]. Nėra visiškai aišku, kaip tiksliai veikia YKL-40 ir su koku imunologiniu astmos mechanizmu labiau susijusi šio baltymo raiška. Darbo tikslas yra apžvelgti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėtas YKL-40 baltymo ryšys su skirtingais astmos imunologiniais mechanizmais, ir įvertinti YKL-40 baltymo sąsajas su imuninio atsako aktyvumu žymenimis.

YKL-40 yra CH3L1 (angl. *chitinaze-3-like1*) geno koduojamas žmogaus glikoproteinas, tai į chinazę panašus baltymas, priskiriamas chitinazės baltymų šeimai, tačiau dėl kelių mutacijų YKL-40 baltymui trūksta chitinolitinio fermento aktyvumo [6]. Mokslinių tyrimų rezultatai parodė, kad YKL-40 ekspresuoja įvairios lą-

telės – makrofagai, neutrofilai, epitelio ląstelės, lygiųjų raumenų ląstelės, taip pat chondrocitai, o šio baltymo padidėjimas susijęs su ūminiu ir lėtiniu uždegimu vykstant imuniniam atsakui [5]. Manoma, kad YKL-40 yra susijęs su daugeliu uždegiminių ligų, įskaitant ir astmą. Padidėjęs YKL-40 kiekis buvo nustatytas ligoniams, sergantiems įvairiomis autoimuninėmis, kai kuriomis vėžinėmis ligomis, diabetu, sepsiu, širdies kraujagyslių ligomis [7–9]. Įvertinus šio baltymo veikimą esant astmai, YKL-40 buvo siūlomas kaip potencialiai naudingas astmos sunkumo vertinimo žymuo [10].

Alerginės astmos ligoniams būdingas nuo Th2 limfocitų priklausomas imuninis atsakas ir padidėjusi IL-4, IL-5 ir IL-13 ekspresija [11]. IL-13 veikia prisijungdamas prie receptoriaus, kurį sudaro du subvienetai – IL-13R 1 ir IL-4R [12]. Šie receptoriai susieti su Janus kinazėmis (JAK) ir suaktyvina signalo keitiklio ir transkripcijos aktyvatoriaus (STAT) kelią, dėl to fosforilinama STAT6 [13–15]. Be IL-13R 1, IL-13 taip pat gali stipriai jungtis prie IL-13R 2. Ilgą laiką buvo manoma, kad šis receptorių yra neturintis jokio ląstelės vidinio signalo perdavimo mechanizmo, tačiau neseniai buvo įrodyta, kad IL-13R 2 gali jungtis su YKL-40 baltymu [12, 13]. Todėl buvo manoma, kad YKL-40 yra susijęs su Th2 limfocitų reguliuojamu imuniniu atsaku esant atopijai [6, 12]. Nauji tyrimai parodė, kad sveikų asmenų ir sergančiųjų atopinėmis ligomis YKL-40 lygis smarkiai skiriasi, pastebėtas reikšmingas šio baltymo koncentracijos kraujyje padidėjimas sergant alergine astma, atopiniu dermatitu, alerginiu rinitu [6, 16, 17]. Kai kurie tyrimai parodė, kad YKL-40 buvo susijęs su IL-6 ir jo receptoriaus sIL-6R aktyvumu bei paskatino IL-8 gamybą bronchų epitelio ląstelėse esant nealerginei astmai [18, 19]. Tokie rezultatai atskleidžia kitoki YKL-40 veikimo pobūdį, tikėtina, nesusijusį su 2-o tipo imuniniu atsaku sergant astma. Nėra visiškai aišku, koks YKL-40 veikimo mechanizmas ir su koku pobūdžio imuniniu atsaku labiau susijusi šio baltymo raiška astmos ligoniams, todėl aktualu toliau nagrinėti YKL-40 baltymo ryšį su

skirtingais astmos imunologiniais mechanizmais ir įvertinti šio žymens sąsajas su imuninio atsako aktyvumu sergant astma.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Atlikto tyrimo tikslas yra apžvelgti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėtas YKL-40 baltymo ryšys su skirtingais astmos imunologiniais mechanizmais, ir įvertinti YKL-40 baltymo sąsajas su imuninio atsako aktyvumu sergant astma. Gauti rezultatai padės įvertinti, koks YKL-40 baltymo ryšys su imuniniu atsako aktyvumu sergant astma. Tyrimo metu atliktas duomenų rinkimas ir sisteminė literatūros apžvalga, į kurią įtraukti stebimieji tyrimai tų astma sergančių pacientų, kuriems nustatytas YKL-40 baltymo lygis kraujo serume ir (ar) skrepliuose. Mokslinių literatūros šaltinių ieškota „PubMed“, „Science Direct“ ir „Springer Link“ duomenų bazėse. Apžvalgai buvo naudojami ne senesni nei penkerių metų straipsniai, kurie publikuoti anglų kalba. Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai ir vaikai, tačiau didžiąją jų dalį sudarė suaugusieji. Mokslinių straipsnių paieška atlikta 2021 m. balandžio 3–gegužės 10 dienomis. Pasirinkti raktiniai žodžiai, atitinkantys apžvalgos temą: „asthma“, „allergic asthma“, „YKL-40“, „CHI3L1“, ir jų deriniai. Gauti rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

Mokslinės literatūros analizei tinkamos publikacijos buvo atrinktos taikant pasirinktus kriterijus:

- pirminiai:
 - straipsniai publikuoti per pastaruosius 5 metus (nuo 2016 iki 2021 m.),
 - publikacijos anglų kalba,
 - prieinamas viso teksto straipsnis;
- antriniai kriterijai:
 - publikacijoje pateikiami stebėjimo tyrimai susiję su pacientais (vaikais ir suaugusiais), sergančiais astma;
 - tyrime vertintas YKL-40 lygis kraujo serume ir (ar) skrepliuose.

Mokslinės literatūros atranka atlikta dviem etapais: pirmame etape atrinkti visi straipsniai, kurių pavadinimai ar santraukos atitinka nurodytus kriterijus; antrame atrankos etape buvo įvertintas visas publikacijos tekstas ir tyrimai, atitinkantys nurodytus kriterijus, buvo įtraukti į sisteminę literatūros apžvalgą. Į apžvalgą neįtrauk-

1 lentelė. Paieškos elektroninėse duomenų bazėse rezultatai
Table 1. Results of searches in electronic databases

Reikšminiai žodžiai	Paieškos rezultatai		
1. CHI3L1 asthma or CHI3L1 allergic asthma	„Pubmed“	„Science direct“	„Springer Link“
2. YKL-40 asthma or YKL-40 allergic asthma			
3. 1 AND 2			
	45	27	15

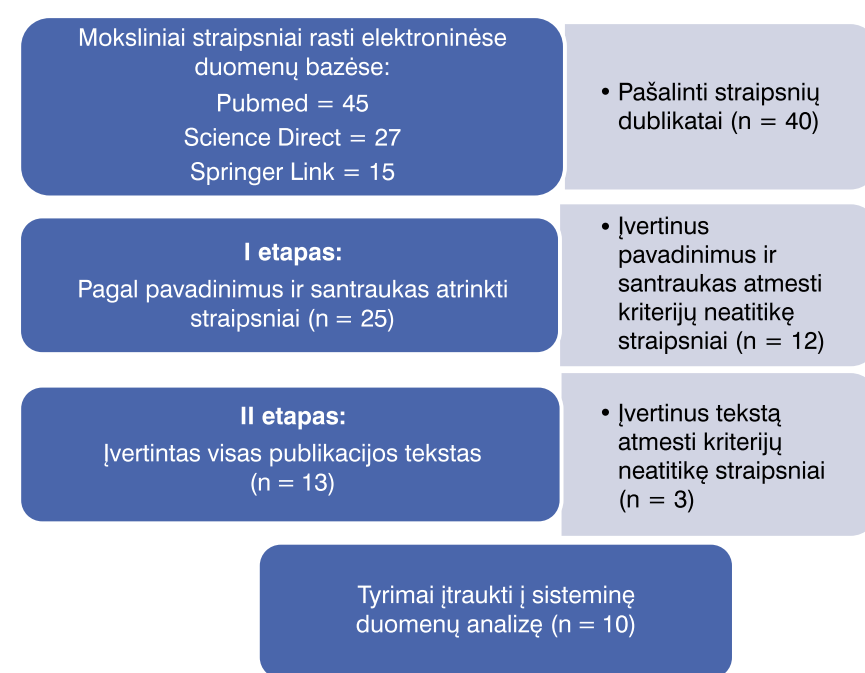
tos aprašomojo pobūdžio mokslinės publikacijos, kuriose nebuvo pateikti stebėjimo tyrimų duomenys, susiję su astmos ligoniais. Publikacijų atrankos schema pateikta 1 paveiksle.

DUOMENŲ SISTEMINIMAS IR ANALIZĖ

Duomenų paieškos rezultatai ir tyrimų charakteristika

Ieškant mokslinių straipsnių „PubMed“, „Science Direct“ ir „Springer Link“ duomenų bazėse pagal raktinius žodžius „astma“, „YKL-40“, „CHI3L1“, „alerginė astma“, „imuninis atsakas“, iš viso rasti 87 straipsniai. Pirmame etape, atmetus dublikatus ir pagal publikacijų pavadinimus bei jų santraukas įvertinus tinkamumą, atrinkti 25 straipsniai. Įvertinus visą atrinktų publikacijų tekstą, į sisteminę duomenų analizę buvo įtraukta 10 straipsnių, atitinkančių nurodytus kriterijus (1 pav.).

Aštuoniuose straipsniuose buvo tiriami suaugusieji, sergantys astma, dviejuose – vaikai, kuriems nustatyta astma. Visiems tiriamiesiems kartu su tokiais astmos vertinimo rodikliais, kaip eozinofilų, neutrofilų kiekis kraujyje ir (ar) skrepliuose bei bendro IgE kiekis kraujyje, buvo įvertintas ir YKL-40 kiekis kraujyje ir (ar) skrepliuose. Bendras tiriamųjų skaičius buvo 1 554, iš jų 260 buvo vaikai. Vaikų amžius svyravo nuo 3 iki 18 metų, suaugusiųjų – nuo 21 iki 78 metų. Apžvelgti 5 tyrimai, atlikti Europos šalyse (Lenkijoje, Suomijoje, Ispanijoje,



1 pav. Publikacijų atrankos schema

Fig. 1. Publication selection scheme

je, Turkijoje), 3 tyrimai, atlikti Azijos šalyse (2 – Japonijoje, 1 – Kinijoje), taip pat Amerikoje ir Indijoje atlikti tyrimai. Didžiausios imties tyrimas buvo atliktas Japonijoje, lyginant sergančiųjų astma, lėtine obstrukcine plaučių liga ir šių ligų persidengimą turinčių pacientų grupes, mažiausios imties – Ispanijoje, vertinant alerginę ir nealerginę astmą sergančius pacientus. Į sisteminę analizę įtrauktuose straipsniuose buvo taikyta kiekybinė analizė, atliekant stebimuosius tyrimus. Keturi tyrimai atlikti tiriamuosius lyginant su kontroline grupe, šeši – be kontrolinės grupės. Septyniuo-

se tyrimuose vertinti tik astma sergantys pacientai, skirstant juos į grupes ar lyginant su kontroline grupe, viename tyrime alerginės astmos pacientai palyginti su alerginio rinito pacientais, iš viso dviejuose tyrimuose tiriamieji buvo diferencijuojami į sergančius alergine astma ir nealergine ligos forma. Dviejuose tos pačios mokslininkų grupės atliktuose tyrimuose astma sergantys tiriamieji buvo palyginti su sergančiais lėtine obstrukcine plaučių liga ir tiriamaisiais, kurie turi abiejų ligų persidengimą. Pagrindinės tyrimų charakteristikos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų pagrindinės charakteristikos

Table 2. Key characteristics of the studies included in the systematic review

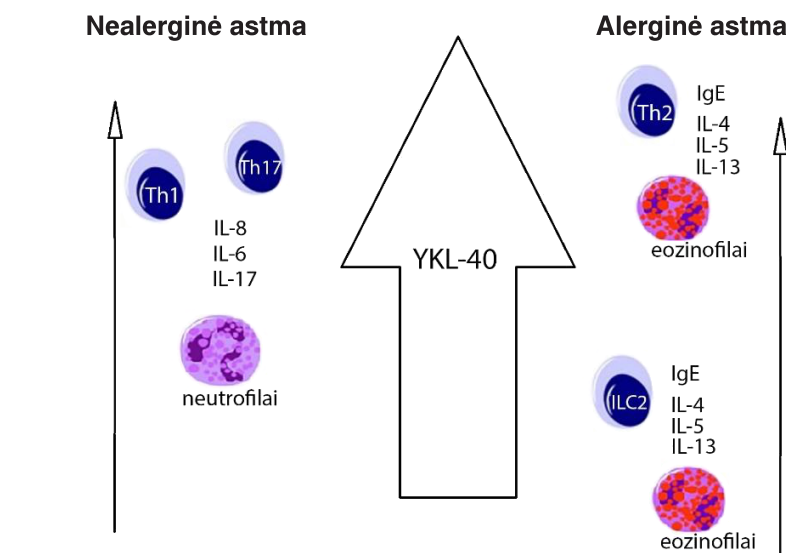
Nr.	Straipsnis	Šalis	Tyrimo strategija	Imties dydis		Amžius	Duomenų bazė
				Tiriamųjų grupės	Kontrolė		
1	Yildiz ir kt. (2021)	Turkija	kiekybinis	59 sergantys astma	30	25–65	„Science direct“
2	Basha ir kt. (2018)	Turkija	kiekybinis	120 sergančių astma	60	3–11,5	„PubMed“
3	Sobkowiak ir kt. (2021)	Lenkija	kiekybinis	39 sergantys alergine astma 21 sergantys alerginiu rinitu	20	6–18	„PubMed“
4	Baos ir kt. (2019)	Ispanija	kiekybinis	30 sergančių alergine astma 30 sergančių nealergine astma	–	Vidurkis 42,37; 58,03	„PubMed“
5	Gomez ir kt. (2017)	JAV	kiekybinis	156 sergantys astma	–	37–58	„PubMed“
6	Liu ir kt. (2019)	Kinija	kiekybinis	115 sergančių astma	–	Vidurkis 48,6	„PubMed“
7	Ilmarinen ir kt. (2019)	Suomija	kiekybinis	203 sergantys astma	–	22–64	„PubMed“
8	Naglot ir kt. (2017)	Indija	kiekybinis	97 sergantys astma	45	21–43	„PubMed“
9	Shirai ir kt. (2019)	Japonija	kiekybinis	177 sergantys astma 61 sergantys LOPL* 115 – astmos ir LOPL persidengimas	–	42–78	„PubMed“
10	Gon ir kt. (2017)	Japonija	kiekybinis	91 sergantys astma 40 sergančių LOPL* 45 – astmos ir LOPL persidengimas	–	Vidurkis 61,1	„PubMed“

*LOPL – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos

TYRIMO REZULTATAI

Vykstant uždegimui YKL-40 baltymą gamina ir išskiria daugelis ląstelių: makrofagai, neutrofilai, chondrocitai, fibroblastai, endotelio ir lygiųjų rau-menų ląstelės [6]. Pasaulio mokslininkų atlikti tyrimai patvirtina, kad YKL-40 yra susijęs su uždegimo aktyvumu sergant įvairiomis autoimuninėmis ligomis, diabetu, sepsiu, širdies kraujagyslių bei kai kuriomis vėžinėmis ligomis [7–9]. Alerginės ar nealerginės astmos metu YKL-40 baltymo lygis padidėja kartu su kitais uždegiminio atsako žymenimis, todėl jis galėtų būti svarbus uždegimo rodiklis sergant tokiomis ligomis kaip astma (2 pav).

Daugumos analizuotų tyrimų rezultatai parodė YKL-40 koncentracijos padidėjimą astma sergančių pacientų kraujo serume ir (ar) skrepliuose bei atskleidė šio žymens sąsajas su ligos sunkumu (3 lentelė). Analizuotų tyrimų, kuriuose buvo palyginti alerginė astma sergantys vaikai ir kontrolinės tiriamųjų grupės, rezultatai parodė, kad YKL-40 padidėja sergant alergine astma [17, 20]. Mokslininkų atlikti tyrimai taip pat atskleidė, kad YKL-40 padidėjimas susijęs su astmos sunkumu. Yildiz ir kt. atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad astmos paūmėjimo metu padidėjus tokiems uždegiminio atsako žymenims, kaip periostinas, IL-4,



2 pav. YKL-40 veikimo mechanizmas esant astmai
Fig. 2. Mechanism of action of YKL-40 during asthma

IL-5 ir TNF- α , padidėjo ir YKL-40 kiekis kraujyje [20, 21]. Baos ir kt. tyrimo duomenimis, palyginus alerginę ir nealerginę astma sergančių pacientų kraujo rodiklius paaiškėjo, kad esant sunkiai alerginei astmai YKL-40 kiekis kraujyje buvo didesnis nei sunkios nealerginės astmos atveju [3]. Pastebėtas didesnis YKL-40 baltymo kiekis esant alerginei astmai nei nealerginei leidžia manyti, kad YKL-40 padidėjimas gali būti susijęs su Th2 imuniniu atsaku. Autoriai taip pat pasiūlė, kad YKL-40 galėtų būti naudingas žymuo

apibūdinant astmos fenotipą ir diferencijuojant ligos sunkumą [3]. Tačiau kitų, sisteminėje analizėje apžvelgtų, straipsnių rezultatai yra prieštarą. Gomez ir mokslininkų grupės tyrimo rezultatai atskleidžia YKL-40 vaidmenį esant skirtingiems suaugusiųjų astmos fenotipams [22]. Jie nustatė, kad padidėjęs YKL-40 kiekis kraujo serume buvo susijęs su ligos paūmėjimu, ir iškėlė hipotezę, kad aukštas YKL-40 lygis kraujo serume ir skrepliuose gali būti kliniškai ir biologiškai reikšmingi nustatant pacientus, sergančius sun-

3 lentelė. Į apžvalgą įtrauktų publikacijų rezultatų apibendrinimas

Table 3. Summary of the results of the publications included in the review

Nr.	Šaltinis	Tyrimo tipas		Tiriamųjų imtis	Rezultatai
1	Yildiz ir kt. (2021)	kiekybinis	Su kontroline grupe	59 sergantys astma	Tiriant vaikus ir suaugusius pacientus YKL-40 lygio didėjimas buvo susijęs su astmos liga (lyginant rezultatus su kontroline grupe) ar jos sunkumu.
2	Basha ir kt. (2018)			120 sergančių astma	
8	Naglot ir kt. (2017)			97 sergantys astma	
3	Sobkowiak ir kt. (2021)			39 sergantys alergine astma 21 sergantys alerginiu rinitu	
4	Baos ir kt. (2019)	kiekybinis	Be kontrolinės grupės	30 sergančių alergine astma 30 sergančių nealergine astma	YKL-40 lygio didėjimas buvo susijęs su astmos sunkumu. YKL-40 lygis kraujyje buvo aukštesnis esant sunkiai alerginei astmai nei sunkiai nealerginei astmai.
5	Gomez ir kt. (2017)			156 sergantys astma	YKL-40 lygis buvo susijęs su astmos sunkumu, neutrofilų padidėjimu kraujyje ir skrepliuose.
6	Liu ir kt. (2019)			115 sergantys astma	YKL-40 lygis buvo susijęs su neutrofilų ir IL-6 padidėjimu kraujyje.
7	Ilmarinen ir kt. (2019)			203 sergantys astma	YKL-40 lygis buvo susijęs su IL-8 ir IL-6 padidėjimu kraujyje, aiškaus ryšio tarp YKL-40 lygio ir neutrofilų nerasta.
9	Shirai ir kt. (2019)			177 sergantys astma 61 sergantys LOPL* 115 – astmos ir LOPL persidengimas	YKL lygis buvo mažesnis sergant astma, nei LOPL. Reikšmingai aukštas YKL-40 lygis nustatytas persidengiant abiem ligoms.
10	Gon ir kt. (2017)			91 sergantys astma 40 sergančių LOPL* 45 – astmos ir LOPL persidengimas	

*LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

čia astma. Tačiau straipsnyje teigiama, kad YKL-40 rezultatai gali būti nesusiję su 2-o tipo imuniniu atsaku, būdingu alerginei astmai [22]. Liu ir kt. atliktas perspektyvusis kohortinis 115-os astma sergančių pacientų tyrimas pagrindžia tokią prielaidą; gauti rezultatai parodė, kad serumo YKL-40 lygis buvo reikšmingai didesnis esant neutrofilų padidėjimui kraujyje, nei eozinofilinei astmai; svarbu tai, kad tyrėjai nerado YKL-40 ryšio su bendro IgE padidėjimu, tačiau YKL-40 rodiklis buvo susijęs su IL-6 padidėjimu kraujo serume [23]. Ilmarinen ir kt. tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad vertinant astma sergančių ligonių kraujo serumą nebuvo rasta teigiamo ryšio tarp YKL-40 ir Th2 limfocitų nulemtu imuninio atsako žymenų (eozinofilų, bendro IgE), YKL-40 buvo susijęs su IL-8 ir IL-6 padidėjimu kraujyje, vis dėlto nerasta aiškaus ryšio tarp skrepliuose ar kraujo serume įvertinto YKL-40 lygio ir neutrofilų skaičiaus [24]. Tokie atliktų tyrimų rezultatai, kai nebuvo rasta teigiamo YKL-40 ryšio su 2-o tipo imuninio atsako rodikliais, yra prieštaringi, jeigu juos lygintume su prieš tai aptartais asmenų, sergančių alergine ir nealergine astma, lyginamaisiais tyrimais. Taigi, YKL-40 veikimo mechanizmas išlieka neaiškus, tačiau neabejojama, kad šis baltymas yra susijęs su uždegiminio atsako reguliavimu, tikėtina, ir su ligos sunkumu.

Apžvelgus tyrimus, kuriuose buvo palyginti astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ir astmos-LOPL persidengimo sindromu sergantys pacientai, aukštesnis YKL-40 lygis nustatytas LOPL, nei astmos ligoniams [25, 26]. Be to, paaiškėjo, kad YKL-40 lygis kraujyje buvo aukštesnis sergant astmos-LOPL persidengimo sindromu, palyginti su sergančių tik astma ar tik LOPL ligonių rezultatais [25]. Mokslininkai iškėlė hipotezę, kad tai galėtų būti tinkamas sisteminio uždegimo žymuo vertinant neutrofilinį kvėpavimo takų uždegimo komponentą, kuris pasireiškia kartu su Th2 sukeltu imuniniu atsaku esant astmai [25].

REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJA

Analizuojant mokslinius straipsnius, kuriuose tyrinėjama lėtinių kvėpavimo takų ligų patogenezė, pastebėta, kad imuninio atsako metu, vykstant uždegiminei reakcijai, padidėja YKL-40 baltymo ekspresija ląstelėse ir nustatomas didelis YKL-40 kiekis kraujo serume ir (ar) skrepliuose. Daugumoje tyrimų YKL-40 buvo susijęs su

astmos paūmėjimu ir sunkesne ligos forma. Tai leidžia daryti prielaidą, kad YKL-40, tikėtina, yra susijęs su uždegimo mechanizmais, aktualiais astmos vystymuisi, bei galėtų būti naudingas vertinant astmos sunkumą.

Dalies analizuotų tyrimų rezultatai rodo, kad YKL-40 veikimas galbūt yra susijęs su Th2 limfocitų sąlygotu imuniniu atsaku [3, 21]. Tokius rezultatus paaiškintų tai, kad esant IL-13 sukeltam uždegimui YKL-40 atlieka svarbų vaidmenį prisijungdamas prie IL-13 receptoriaus 2 grandinės (IL-13R 2) [27]. 2010 metais atlikus eksperimentinį tyrimą su pelėmis, buvo įvertintas YKL-40 ryšys su Th2 limfocitų sąlygotu imuniniu atsaku sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis [28]. Palyginus peles, kurioms trūko YKL-40 koduojančio geno, ir peles, kurių organizme buvo gaminamas YKL-40 baltymas, gauti rezultatai parodė, kad YKL-40 buvo susijęs su Th2 limfocitų ir IL-13 sukeltu uždegimu, taip pat skatino dendritinių ląstelių kaupimąsi ir aktyvaciją, dalyvavo aktyvinant makrofagus [28]. Tokie rezultatai parodo, kad imuninio atsako reakcijose, dalyvaujant Th2 limfocitams ir jų išskiriamiems citokinams, aktyvinamas ir YKL-40 baltymas, kuris yra susijęs su uždegiminių reakcijų reguliavimu imuninio atsako metu. Tai patvirtintų ir sisteminėje analizėje aptarti tyrimai, kurių rezultatai leidžia teigti, kad sergant alergine astma padaugėja YKL-40 [3, 17]. Nepaisant rezultatų, kurie atskleidžia tikėtiną YKL-40 ryšį su Th2 limfocitų sukeltu imuniniu atsaku, sisteminės analizės metu pastebėtos skirtingos YKL-40 ekspresijos ypatybės, leidžiančios daryti prielaidą, kad YKL-40 rodiklis nėra susijęs vien tik su imuniniu atsaku, priklausomu nuo Th2 limfocitų [22–24]. Nuo Th2 priklausomas imuninis atsakas sergant astma yra susijęs su eozinofilų infiltracija kvėpavimo takuose ir bendro IgE kiekio padidėjimu, tačiau sisteminė duomenų analizė neatskleidė YKL-40 ryšio su bendro IgE kiekiu esant astmai. Vertinant YKL-40 vaidmenį, kai astmos fenotipai yra skirtingi, didesnėje dalyje tyrimų nustatytas teigiamas YKL-40 ryšys su neutrofilų kiekiu kraujyje, tačiau nerasta jokių sąsajų su eozinofilais [22–24]. Nepaisant tokių rezultatų, YKL-40 ryšys su neutrofilais astmos metu nėra aiškus. Tokios YKL-40 sąsajos su neutrofilų kiekiu didėjimu, bet ne su eozinofilų, gali reikšti, kad neutrofilai yra svarbus YKL-40 baltymo šaltinis sergant astma. Tačiau vertinant reikšmingą YKL-40 koreliaciją su IL-8, kurį išskiria neutrofilai chemotaksio metu, būtų galima manyti, kad būtent YKL-40

kiekio padidėjimas skatina neutrofilų aktyvumą ir jų skaičiaus didėjimą bei tokių uždegimą skatinančių citokinų, kaip IL-8, gamybą. Kai kurių tyrimų rezultatai parodė padidėjusio YKL-40 sąsajas su padidėjusiu IL-6 kiekiu, tačiau reikia nepamiršti, kad IL-6, kaip ir IL-8, išskiria makrofagai ir neutrofilai, kurių aktyvaciją galėjo sukelti būtent YKL-40 baltymas [29]. Tokia tendencija atspindi ir Guan ir kt. atlikti eksperimentiniai tyrimai su žmogaus bronchų epitelio ląstelių linijos (BEAS-2B) kultūromis; šių tyrimų rezultatai parodė, kad YKL-40 skatina bronchų epitelio ląstelių proliferaciją ir padidina uždegimą skatinančių citokinų IL-4, IL-6, IL-8 išsiskyrimą [30].

Studijose, kuriose buvo palyginti astma, LOPL, astmos-LOPL persidengimo sindromu sergančių pacientų tyrimo rezultatai, ypač aukštas YKL-40 lygis nustatytas, kai astma persidengia su LOPL; YKL-40 kiekis buvo didesnis nei sergant tik astma ar tik LOPL [25, 26]. Tyrimų rezultatai parodė, kad YKL-40 gali būti susijęs su uždegimo reguliavimu tiek esant neutrofiliniam komponentui, tiek uždegimui, susijusiam su Th2 limfocitų veikimu. Prognozuojama, kad tai galėtų būti adekvatus žymuo vertinant uždegimą astmos ir LOPL persidengimo atveju, kai neutrofilų sąlygotas kvėpavimo takų uždegimas sutampa su Th2 limfocitų sukeltu imuniniu atsaku astmos atveju.

Vis dėlto ši mokslinės literatūros sisteminė apžvalga turi trūkumų. Dėl riboto laikotarpio galėjo būti neįtrauktos kitos naudingos publikacijos, nes analizė atlikta apžvelgiant 10 straipsnių, publikuotų per pastaruosius 5 metus. Analizuoti tyrimai buvo gana skirtingi, o tai sudaro sunkumų juos lyginti ir nustatyti rezultatų panašumą bei jų skirtumą. Į sisteminę analizę įtraukti du tyrimai, kuriuose lyginti vaikų, sergančių astma, rezultatai, ir jie nesiskiria nuo tirtų suaugusiųjų, tačiau nedidelis tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai, skaičius neleidžia daryti galutinių apibendrinančių išvadų apie šios amžiaus grupės astmos ligonius.

Šios sisteminės analizės privalumas yra tas, kad į apžvalgą įtraukti tik moksliniai straipsniai, susiję su astma sergančiais ligoniais, tai leidžia objektyviai įvertinti rezultatus ir juos palyginti. Nagrinėjama tema yra nauja ir naudinga siekiant apžvelgti perspektyvius astmos vertinimo kriterijus. Į sisteminę analizę įtraukti tyrimai, atlikti įvairiose pasaulio šalyse, o tai suteikia galimybę rezultatus analizuoti plačiau, ne vien nacionaliniu mastu. Mūsų turimais duomenimis, tai pirmoji mokslinės literatūros šia tema sisteminė apžvalga lietuvių kalba.

Kadangi YKL-40 yra salyginai naujas imuninis žymuo, galbūt susijęs su skirtingu imuninio atsako veikimu sergant astma, ši tema nėra plačiai išnagrinėta, apžvelgtų literatūros šaltinių nėra daug, o gauti rezultatai prieštaringi. Tačiau nauji laboratoriniai astmos vertinimo žymenys, tokie kaip YKL-40 baltymas, yra labai naudingi ir galėtų praplėsti laboratorinės diagnostikos galimybes siekiant išsamiau įvertinti astmos ligą bei jos sunkumą.

IŠVADOS

Nors tyrimų, vertinančių YKL-40 baltymo ryšį su skirtingu astmos ligonių imuninio atsako pobūdžiu, rezultatai yra prieštaringi, tačiau dauguma jų rodo reikšmingą YKL-40 vaidmenį aktyvinant uždegimo mechanizmus tiek alerginės, tiek nealerginės astmos atveju. Literatūros apžvalgoje analizuotų tyrimų rezultatai atskleidė YKL-40 ryšį su astmos paūmėjimu ir sunkesne ligos forma, todėl tikėtina, kad tai galėtų būti reikšmingas žymuo vertinant ligos sunkumą ir eigą. ♦

Gauta: 2021 07 27
Priimta spaudai: 2021 12 30

LITERATŪRA

- Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(2): 219–33.
- Andrea M, Susanna B, Francesca N, Enrico M, Alessandra V. The emerging role of type 2 inflammation in asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(1): 63–71.
- Baos S, Calzada D, Cremades-Jimeno L, de Pedro M, Sastre J, Picado C, et al. Discriminatory molecular biomarkers of allergic and nonallergic asthma and its severity. *Front Immunol* 2019; 10: 1051.
- Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020; 75(2): 311–25.
- Salomon J, Matusiak Ł, Nowicka-Suszk D, Szepietowski JC. Chitinase-3-Like Protein 1 (YKL-40) reflects the severity of symptoms in atopic dermatitis. *J Immunol Res* 2017; 2017: 5746031.
- Sun Y, Shi Z, Liu B, Li X, Li G, Yang F, et al. YKL-40 mediates airway remodeling in asthma via activating FAK and MAPK signaling pathway. *Cell Cycle* 2020; 19(11): 1378–90.
- Zhao T, Su Z, Li Y, Zhang X, You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 201.
- Chen C, Liang Y, Zhang Z, Zhang Z, Yang Z. Relationships between increased circulating YKL-40, IL-6 and TNF- levels and phenotypes and disease activity of primary Sjögren's syndrome. *Int Immunopharmacol* 2020; 88: 106878.
- Saleh AA, Alhanafy AM, Elbahr O, El-Hefnawy SM. Chitinase 3-like 1 gene (T/C) polymorphism and serum YKL-40 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Meta Gene* 2020; 24: 100686.
- Tong X, Wang D, Liu S, Ma Y, Fan H. Can YKL-40 be used as a biomarker and therapeutic target for adult asthma? *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1702194.
- Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine* 2015; 75(1): 68–78.
- Furue M, Ulzii D, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A, et al. Implications of IL-13R 2 in atopic skin inflammation. *Allergol Int* 2020; 69(3): 412–6.
- Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020; 75(1): 54–62.
- Junttila IS. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front Immunol* 2018; 9: 888.
- Bitton A, Avlas S, Reichman H, Itan M, Karo-Atar D, Azouz NP, et al. A key role for IL-13 signaling via the type 2 IL-4 receptor in experimental atopic dermatitis. *Sci Immunol* 2020; 5(44): eaaw2938.
- Pirayesh A, Shahsavan S, Samani OZ, Shirzad H, Amani S, Bagheri N, et al. Local expression of mucosal YKL-40; Correlation of YKL-40 with clinical manifestations and immunopathogenesis of moderate/severe persistent allergic rhinitis patients. *Immunol Invest* 2020; 49(1–2): 46–57.
- Sobkowiak P, Narożna B, Wojsyk-Banaszak I, Bręborowicz A, Szczepankiewicz A. Expression of proteins associated with airway fibrosis differs between children with allergic asthma and allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021; 35: 2058738421990493.
- Jevnikar Z, Östling J, Ax E, Calvén J, Thörn K, Israelsson E, et al. Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 577–90.
- Przysucha N, Górka K, Krenke R. Chitinases and chitinase-like proteins in obstructive lung diseases – current concepts and potential applications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 885–99.
- Basha NRE, Osman HM, Abdelaal AA, Saed SM, Shaaban HH. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Invest Med* 2018; 66(8): 1102–8.

Summary

ROLE OF YKL-40 PROTEIN IN ASTHMA: A SYSTEMATIC REVIEW

Daina Bastytė, Brigita Šitkauskienė

Asthma is a chronic respiratory disease with heterogeneous pathogenesis and etiology. For better diagnostic it is important to pay attention to new laboratory markers for asthma. YKL-40 is a recently discovered human glycoprotein which could be an adequate marker for the assessment of asthma. However, it is not yet clear how YKL-40 works and what immunological mechanism of asthma is more related to the expression of this protein.

This study aimed to review scientific publications that investigated the association of YKL-40 with different immunological mechanisms of asthma and to evaluate the association of YKL-40 with markers of immune response. The primary outcome measure was YKL-40 level in serum and/or sputum of patients with asthma. A total of 87 articles were found. Overall, 10 articles were included in systematic review that were published 2016–2021.

The results of a systematic review revealed that YKL-40 levels were higher in patients with asthma compared with healthy subjects. Some studies showed that higher levels of YKL-40 were detected in allergic asthma compared to healthy subjects or patients with non-allergic asthma. Majority of studies showed no relation between YKL-40 and eosinophils or total immunoglobulin E (IgE), but revealed positive relation between YKL-40 and neutrophil. Some studies showed positive relation between YKL-40 and interleukin (IL)-6, IL-8 level. Majority of studies showed positive relation between YKL-40 level and asthma severity. The results of a systematic review suggest that the assessment of YKL-40 level may be a significant marker in the identification of patients with severe asthma.

Keywords: asthma, YKL-40, CHI3L1, allergic asthma, immune response.

21. Yildiz H, Alp HH, Sünnetçioğlu A, Ekin S, Mermit Çilingir B. Evaluation serum levels of YKL-40, Periostin, and some inflammatory cytokines together with IL-37, a new anti-inflammatory cytokine, in patients with stable and exacerbated asthma. *Heart Lung J Crit Care* 2021; 50(1): 177–83.
22. Gomez JL, Yan X, Holm CT, Grant N, Liu Q, Cohn L, et al. Characterisation of asthma subgroups associated with circulating YKL-40 levels. *Eur Respir J* 2017; 50(4): 1700800.
23. Liu L, Zhang X, Liu Y, Zhang L, Zheng J, Wang J, et al. Chitinase-like protein YKL-40 correlates with inflammatory phenotypes, anti-asthma responsiveness and future exacerbations. *Respir Res* 2019; 20(1): 95.
24. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Hämäläinen M, Moilanen E, Kankaanranta H. YKL-40 and adult-onset asthma: elevated levels in clusters with poorest outcome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(7): 2466–8.e3.
25. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(1): 134–45.e1.
26. Gon Y, Maruoka S, Ito R, Mizumura K, Kozu Y, Hiranuma H, et al. Utility of serum YKL-40 levels for identification of patients with asthma and COPD. *Allergol Int* 2017; 66(4): 624–6.
27. He CH, Lee CG, Ma B, Kamle S, Choi AMK, Elias JA. N-glycosylation regulates chitinase 3-like-1 and IL-13 ligand binding to IL-13 receptor 2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020; 63(3): 386–95.
28. Lee CG, Elias JA. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2(1): 20–7.
29. Luckett-Chastain L, Calhoun K, Schartz T, Gallucci RM. IL-6 influences the balance between M1 and M2 macrophages in a mouse model of irritant contact dermatitis. *J Immunol* 2016; 196(Suppl 1): 196.17.
30. Guan R, Lin R, Jin R, Lu L, Liu X, Hu S, et al. Chitinase-like protein YKL-40 regulates human bronchial epithelial cells proliferation, apoptosis, and migration through TGF- β 1/Smads pathway. *Hum Exp Toxicol* 2020; 39(4): 451–63.