

Mark M. Perry, Ian M. Adcock a Kian Fan Chung

Účel přehledu

MikroRNA (miRNA) moduluje genovou transkripci při reakci na stresory vnějšího prostředí a další podněty. Význam miRNA při zánětu a pro imunitu již byl prokázán a další důkazy naznačují, že miRNA hraje úlohu také při alergickém astmatu.

Nové poznatky

Byly publikovány studie zkoumající expresi miRNA v biologických tekutinách pacientů s astmatem a kontrolních osob a bylo zjištěno, že hraje roli ve skupinách imunitních buněk. Bylo řešeno také budoucí využití miRNA v léčbě. miRNA-146a se podílí na autoimunitním procesu a alergickém zánětu a miRNA-155 na vzniku atopie. Zacílení miRNA-1 a miRNA-145 bylo použito k inhibici plicního zánětu u myši s astmatem. Ačkoli je třeba tyto nové poznatky ještě potvrdit, mohla by být miRNA užitečným biomarkerem onemocnění. Jejich léčebné využití však stále není jasné.

Souhrn

Existuje možnost využití cirkulující miRNA jako biomarkeru stavu onemocnění nebo odpovědi na léčbu. Využití miRNA v léčbě astmatu zůstává zatím nedořešené.

Klíčová slova

alergie, astma, mikroRNA, nekódující RNA

ÚVOD

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, charakterizované jejich zvýšenou dráždivostí a obvykle eozinofilním zánětem (jsou však popsány i jiné typy zánětu) a remodelací dýchacích cest, která zahrnuje hyperplazii hladkého svalstva (airway smooth muscle, ASM) a subepiteliální fibrózu. Je často spojeno s alergií, obvykle se zvýšenou koncentrací IgE a T-pomocných (Th)2 cytokinů, jako jsou interleukin 4 (IL-4), IL-5 a IL-13. Navázání molekul IgE na IgE-receptory bazofilů a žírných buněk vede k uvolnění chemických mediátorů, jako jsou histamin a leukotrieny, které způsobují kontrakci hladkého svalstva a otok dýchacích cest.

Ukázalo se, že nekódující RNA (noncoding RNA, ncRNA) jsou molekuly s možným významem pro plicní onemocnění [1•]. ncRNA lze obecně rozdělit do tří skupin: „udržovací“ (housekeeping) RNA (ribosomální, transferová a spliceosomová), dlouhá ncRNA (pseudogeny, intronová a intergenová) a krátká ncRNA (RNA interagující s proteiny z rodiny PIWI, endogenní malá interferující RNA [short interfering RNA, siRNA] a mikroRNA [miRNA]). Nejvíce prozkoumaná z hlediska plicních onemocnění včetně astmatu je miRNA. miRNA je malá RNA sestávající z 18–25 nukleotidů, které jsou přítomné u všech druhů a působí jako regulátory genů i genových sítí [2]. Jsou schopny vyvolat degradaci a/nebo inhibici translace messengerové RNA (mRNA) a až 60 % mRNA může být cílem pro miRNA [3]. miRNA ovládá signální dráhy většiny buněk, podílí se na vývoji a fenotypu imunitních buněk a reguluje zánětlivou reakci ve tkáních. Z tohoto důvodu se předpokládala patofyziologická úloha miRNA u astmatu. Vzhledem k vysoké stabilitě miRNA

v séru může být použita jako biomarker k rozlišení typu astmatu. Tento přehledový článek se zaměřuje na vztah mezi miRNA a alergickým astmatem. Podává přehled současných znalostí a publikací za posledních 12 měsíců ([4•,5••,6•–15•], tab. 1).

MIKRORNA A REGULACE IMUNITNÍCH REAKCÍ

Účinný imunitní systém musí být schopen detekovat a odstranit škodlivé patogeny. Opakovaná expozice a nepřiměřená reakce na patogeny, antigeny, poškozené buňky, toxiny, alergeny nebo dráždivé látky však mohou vést k dysregulované zánětlivé odpovědi, k poškození tkání, k autoimunitním a alergickým onemocněním [16,17,18•]. Nejvíce prozkoumanými miRNA, a to u vrozené i získané imunity, jsou miR-21, miR-146a a miR-155 [19,20•,21]. V nedávno provedené studii bylo zjištěno, že rozdíly mezi zdravými jedinci a pacienty s astmatem mohou být detekovány prostřednictvím exprese miRNA v kondenzátu vydechaného vzduchu (exhaled breath condensate, EBC). V této studii bylo

Airways Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London and Royal Brompton NIHR Biomedical Research Unit, Londýn, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Mark M. Perry, Airway Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Dovehouse Street, London SW3 6LY, United Kingdom
E-mail: m.perry@imperial.ac.uk

Role of microRNAs in allergic asthma: present and future
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15:156–162
© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

KLÍČOVÉ BODY

- MikroRNA-146a a mikroRNA-155 jsou důležité pro autoimunitu, zánět a rozvoj atopie.
- MikroRNA může být detekována v biologických tekutinách a použita k rozlišování typů astmatu.
- Zacílení mikroRNA-1 a mikroRNA-145 může být použito k inhibici plicního zánětu na myším modelu astmatu.
- Modifikací mikroRNA-1 můžeme dosáhnout nového postupu v léčbě astmatu u lidí.

izolováno miRNA z EBC obsahujícího 50–100 reprodukovatelně kvantifikovaných molekul miRNA. Jak miR-21, tak miR-146a byly označeny jako biomarkery epitelu dýchacích cest vyjadřující závažnost astmatu [22[•]], přičemž byla zjištěna snížená exprese v EBC pacientů s astmatem [4[•]]. *In silico* analýza patogenních specifických Th2-lymfocytů mezi zdravými jedinci a pacienty s astmatem navíc identifikovala profily rozdílné histonové modifikace s možnou úlohou pro řadu miRNA včetně miR-21, miR-146a a miR-155. Tyto miRNA mohou být užitečnými biomarkery náchylnosti k rozvoji astmatu nebo mohou být využity při vývoji nových léčebných možností [23[•]].

Předpokládá se, že miR-155 hraje zásadní roli v postnatálním vývoji imunitní regulace a atopie, a to prostřednictvím modulace růstu a diferenciací FoxP3 (forkhead box protein 3) regulačních T-lymfocytů [5^{••}]. U kojenců krmených umělou výživou byl zjištěn nedostatek miR-155 v krevním oběhu v porovnání s kojeneckými dětmi, což může vysvětlovat vyšší náchylnost nekojených dětí k atopii a obezitě [5^{••}]. miR-155 je považována za zásadní v eozinofilním zánětu zprostředkovaném Th2-lymfocytů na myším modelu astmatu vyvolaného ovalbuminem zacílením transkripčního faktoru PU.1 – negativního regulátoru tvorby Th2-cytokinů – a regulací tvorby interferonu γ (IFN γ) lidskými NK-buňkami prostřednictvím inositolfosfatázy 1 obsahující SH2-doménu [7[•]].

Za regulátory diferenciací a plasticity T-lymfocytů je považována také řada dalších miRNA – miR-10a, miR-17-92, miR-181a, miR-182 a miR-29a/b, a to prostřednictvím zatím neznámých mechanismů [8[•]]. Bylo zjištěno, že miR-150, miR-371-5p, miR-718, miR-940, miR-1181, miR-1207-5p, miR-1915 a miR-3663-3p jsou v buňkách lidského ASM ovlivněny stimulací mitogenem a léčbou kortikosteroidy a jejich exprese koreluje s uvolňováním IL-6 [9[•]]. miR-375 reguluje thymový stromální lymfopoetin (TSLP) při eozinofilní ezofagitidě [10[•]].

MIKRORNA A ASTMA

Na různých modelech astmatu byla doložena rozdílná exprese miRNA. Wang a spol. [11[•]] detekovali rozdílnou expresi miR-1229-3p, miR-145-5p, miR-338-3p, miR-3620-3p, miR-4485, miR-4707-3p a miR-636 v séru pacientů s astmatem v porovnání s jedinci s chronickou obstrukční plicní nemocí. Sinha a spol. [24[•]] popsali 11 miRNA, které vykazovaly rozdílnou expresi v EBC pacientů s astmatem v porovnání se zdravými jedinci. Tyto výsledky doplnili Roff a spol. [12[•]], kteří zjistili nižší koncentrace miR-570-3p

v séru a EBC pacientů s astmatem, přičemž tyto koncentrace byly nepřímo úměrné plicní funkci. miR-570-3p má různorodý vliv na expresi cytokinů a chemokinů v buňkách epitelu lidských dýchacích cest – zvyšuje expresi chemokinového (motiv C-C) ligandu 4 (CCL4), CCL5, tumor-nekrotizujícího faktoru (TNF) a IL-6 v reakci na TNF a supresi CCL2 a chemokinů (motiv C-X-C) 8 navozenou TNF [12[•]]. U pacientů s lehkým asymptomatickým astmatem byl v bronchoalveolární tekutině zjištěn významně odlišný profil exosomální miRNA v porovnání se zdravými jedinci [25[•]].

U pacientů s astmatem byla v buňkách epitelu dýchacích cest nalezena zvýšená exprese miR-21 a miR-126 a u pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy pak snížená exprese; IL-13 zvyšoval expresi miR-21 a miR-126. Tato zjištění naznačují, že uvedené miRNA mohou souviset s výskytem astmatu a mohou být účinným biomarkerem léčby [26[•]].

Řada miRNA, mRNA a několik málo prozkoumaných dlouhých ncRNA je v buňkách lidského ASM různě exprimováno po stimulaci mitogenem a po léčbě kortikosteroidy [9[•]]. V ASM zdravých jedinců a u pacientů s lehkým a těžkým astmatem jsme prokázali změny exprese miR-221 a dále to, že miR-221 reguluje atypickou proliferaci a zánětlivý stav pozorovaný v těchto buňkách [13[•]]. Výsledky z poslední doby potvrdily zásadní úlohu miR-146a v regulaci zánětu v buňkách ASM pacientů s astmatem a to, že down-regulace cyklooxygenázy 2 (COX-2) a IL-1 β pomocí miR-146a je spojena se sníženou expresí proteinu lidského antigenu R (HuR) vázajícího RNA [27[•]]. Expresi miR-146a a miR-146b bylo možno indukovat v ASM prozánětlivými cytokiny, přičemž v buňkách pacientů s astmatem byla exprese miR-146a silnější. Bylo zjištěno, že negativním endogenním regulátorem v ASM je pouze miR-146a. Uvedené výsledky naznačují, že léčba na bázi miR-146 by mohla být slibným kandidátem pro protizánětlivou léčbu astmatu. HuR je také přímým cílem miR-570-3p. Dále byla zjištěna možná úloha exprese miR-155 v regulaci sekrece COX-2 a prostaglandinu E₂ z buněk lidského ASM a jejich možná účast v hyperreaktivitě β_2 -adrenoreceptoru [28[•]]. Expresi miR-155 pozitivně korelovala s expresí COX-2 v ASM pacientů s astmatem a mohla by přispívat ke zvýšené expresi pozorované v těchto buňkách. miR-10a – jedna z nejrozšířenějších miRNA exprimovaných primárně v buňkách lidského ASM [9[•]] – reguluje mitogenem navozenou proliferaci ASM zacílením fosfatidylinositol-3-kinázové (PI3K) dráhy potlačením exprese PIK3CA – katalytické podjednotky PI3K [29^{••}].

Astma a alergická rýma se běžně vyskytují společně a někteří odborníci je považují za projevy téhož onemocnění. Ve vzorcích nosní biopsie u pacientů s astmatem byla pozorována down-regulace miR-18a, miR-126, let-7e, miR-155 a miR-224 a up-regulace miR-498, miR-187, miR-874, miR-143 a miR-886-3p v porovnání s kontrolními osobami bez ohledu na přítomnost alergické rýmy. Tyto profily exprese miRNA se však nelišily v závislosti na závažnosti astmatu [30[•]]. Jelikož byly extracelulární miRNA popsány jako dynamické nonvezikulární biomarkery metabolismu kosterního svalstva [31[•]], mohou být miRNA různě exprimované v ASM vhodnými kandidáty na sérové biomarkery.

K exacerbaci astmatu může dojít vlivem řady nečistot vnějšího prostředí včetně plyných složek, jako je ozón,

TABULKA 1. Nedávno provedené studie zabývající se mikroRNA a alergií a astmatem

| miRNA | Onemocnění | Funkce | Cíle |
|-------------|---------------------------------|--|---|
| miR-1248 | astma | kondenzáty vydechaného vzduchu vykazují u pacientů s astmatem pokles exprese miRNA [4 ¶] | ? |
| let-7a | | | |
| miR-155 | | | |
| miR-21 | | | |
| miR-328 | | | |
| miR-133a | | | |
| miR-155 | atopie | podílí se na postnatální imunitní regulaci a je ochranným faktorem před rozvojem atopie [5 ¶¶] | IL-2/STAT5 |
| miR-155 | astma | nutná pro zánět zprostředkovaný Th2-lymfocyty na myším modelu astmatu vyvolaného ovalbuminem [6 ¶] | PU.1 |
| miR-155 | astma | působí jako pozitivní regulátor tvorby IFN γ v lidských NK-buňkách [7 ¶] | SHIP1 |
| miR-10a | astma | diferenciace a plasticita T-lymfocytů [8 ¶] | ? |
| miR-17-92 | | | |
| miR-181a | | | |
| miR-182 | | | |
| miR-29a/b | | | |
| miR-150 | astma | rozdílná exprese miRNA v buňkách ASM po stimulaci mitogenem a léčbě kortikosteroidy [9 ¶] | CAP1, CDC25A, CFL2, MAPRE1, SLC7A1, SRSF3, TAGLN, TCF19 a VASP |
| miR-371-5p | | | |
| miR-718 | | | |
| miR-940 | | | |
| miR-1181 | | | |
| miR-1207-5p | | | |
| miR-1915 | | | |
| miR-3663-3p | | | |
| miR-375 | eozinofilní ezofagitida | pozitivní regulátor TSLP v buňkách lidského plicního epitelu [10 ¶] | ? |
| miR-1229-3p | astma | různý profil sérové exprese v porovnání s pacienty s chronickou obstrukční plicní nemocí [11 ¶] | IP-10, TNFR, IGF2R, FGF3P3, GGT6 a serinové proteázy |
| miR-145-5p | | | |
| miR-338-3p | | | |
| miR-3620-3p | | | |
| miR-4485 | | | |
| miR-4707-3p | | | |
| miR-636 | | | |
| miR-570-3p | astma | byla vyšetřována jak v séru, tak v EBC a pacientů s astmatem bylo zjištěno významné snížení v EBC, které současně nepřímo úměrně koreluje s plicní funkcí [12 ¶] | HuR, STAT1a, CCL2, IL8, VDR, CCL8, tumor-nekrotizující faktor, IL6R, IL6, CCL4 a CCL5 |
| miR-221 | astma | miR-221 reguluje u pacientů s těžkým astmatem proliferaci buněk ASM a uvolňování IL-6 [13 ¶] | p21 ^{WAF1} a p27 ^{kip1} |
| miR-1 | astma | down-regulována prostřednictvím VEGF v plicním endotelu; intranazální aplikace miR-1 inhibovala zánětlivou reakci na ovalbumin, HDM a IL-13 [14 ¶] | Mpl |
| miR-150 | alergická kontaktní dermatitida | nanovezikuly obsahující miR-150 vyvolaly u myši antigen-specifickou toleranci [15 ¶] | ? |

¶ – neznámé; ASM (airway smooth muscle) – hladké svalstvo dýchacích cest; CAP – cyklázový protein; CCL – chemokinový (motiv C-C) ligand; CDC25A (cell division cycle 25A) – fosfatáza buněčného cyklu 25A; CFL – cofilin; EBC (exhaled breath condensate) – kondenzát vydechaného vzduchu; FGF3P3 (fibroblast growth factor binding protein 3) – fibroblastový růstový faktor vázající protein 3; GGT6 – gama-glutamyltransferáza 6; HDM (house dust mite) – roztoč domácího prachu; HuR (human antigen R) – lidský antigen R; IGF2R (insulin-like growth factor 2 receptor) – receptor pro inzulinu podobný růstový faktor 2; MAPRE (microtubule-associated protein) – protein související s mikrotubulem, rodina RP/EB; miRNA – mikroRNA; Mpl – onkogen viru myeloproliferativní leukémie; SHIP1 (SH2-containing inositol phosphatase 1) – inositolfosfatáza 1 obsahující SH2; SLC7A1 (solute carrier family 7) – rodina nosičů rozpuštěných látek 7 (nosič kationtových aminokyselin, systém y+); SRSF3 (serine/arginine-rich splicing factor 3) – sestřihový faktor 3 bohatý na serin a arginin; STAT (signal transducer and activator of transcription) – signální transduktor a aktivátor transkripce; TAGLN – transgelin; TCF – transkripční faktor; Th2 – pomocné T2-lymfocyty; TNFR (tumor necrosis factor receptor) – receptor pro tumor-nekrotizující faktor; TSLP – thymový stromální lymfopoetin; VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) – fosfoprotein stimulovaný vazodilatátorem; VDR – receptor pro vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D₃); VEGF (vascular endothelial growth factor) – vaskulární endotelální růstový faktor

nebo frakce částic. Částice výfukových plynů diesellových motorů a okolní částice mohou up-regulovat TSLP – cytokin, který spojuje poruchy vrozené a Th2-adaptivní imunity a také expresi miR-375 v buňkách lidského bronchiálního epitelu [10[•]]. Tato up-regulace miR-375 v buňkách lidského bronchiálního epitelu zahrnuje interakci miR-375 s celkovým regulačním účinkem na mRNA aryl-uhlovodíku. Ozón je škodlivina spojená s řadou nepříznivých vlivů na zdraví, která zvyšuje úroveň exprese 10 miRNA (miR-132, miR-143, miR-145, miR-199a*, miR-199b-5p, miR-222, miR-223, miR-25, miR-424 a miR-582-5p) v lidských bronších *in vivo* v koncentraci 0,4 ppm po dobu dvou hodin [32[•]]. Znečištění prostředí prachem, který může způsobovat dušnost, bylo spojeno se změnami v expresi miRNA v séru, bronchoalveolární laváži a moči vojáků sloužících v Iráku a Afghánistánu [33^{••}]. Nadměrně exprimovaná ve všech třech zkoumaných tekutinách byla zejména miR-371-5p [33^{••}]. Expese několika těchto miRNA korelovala se změnami v usilovné vitální kapacitě a účinnosti výměny plynů.

Remodelace dýchacích cest u chronického alergického astmatu se vyznačuje zvýšením hmoty ASM a subepiteliální fibrózou. Expozice buněk plicního epitelu roztočům domácího prachu (house dust mite, HDM) u senzibilizovaných myší je závislým způsobem spojena se sníženou expresí miRNA let-7g v c-jun N-terminální kináze 1 (JNK-1) a nadměrná exprese let-7g v buňkách plicního epitelu zvrátila expresi α -aktinu hladkého svalstva. Uvedené výsledky naznačují, že by let-7g mohla souviset s remodelací dýchacích cest, ale nikoli s jejich hyperreaktivitou a zánětem [34^{••}]. Tyto poznatky také ukazují na význam JNK-1 v oblasti podpory fibrózní remodelace dýchacích cest vyvolané HDM.

S expresí miRNA může být spojena také odpověď na medikamentózní léčbu, která může mít genetické pozadí. Rodina mir-152 (148a, 148b a 152) potlačila expresi hlavního histokompatibilního komplexu I. třídy, G (HLA-G), a společný jednonukleotidový polymorfismus v oblasti HLA-G 30'UTR (rs1063320) moduloval vazbu miRNA. Jedinci nesooucí recesivní alelu G rs1063320 prodělali při léčbě statiny méně exacerbací astmatu v porovnání s pacienty, kteří tuto alelu nenesli [35[•]].

LÉČIVA NA BÁZI MIKRORNA

Současná dostupná léčba alergického astmatu je obvykle účinná, avšak při léčbě těžkého astmatu je její účinnost nižší [18[•], 36[•]]. K léčbě těžkého astmatu a případnému vyléčení onemocnění jsou tedy třeba nové postupy. Léčiva na bázi miRNA by mohla být novými prostředky k prevenci exacerbací u pacientů s těžkým astmatem nebo ke zvrácení alergického stavu či k léčbě virů způsobujících těžké exacerbace astmatu. Proces remodelace, pro nějž nemáme dostupnou léčbu, by mohl být ovlivněn prostřednictvím miRNA, jelikož tento proces je pravděpodobným podkladem chronické obstrukce dýchacích cest. Zacílení miRNA v buňkách nebo tkáních je lákavým způsobem nové léčebné metody, která může buď inhibovat expresi (např. zamčené nukleové kyseliny [locked nucleic acids, LNA]), nebo ji zvyšovat (např. plazmidy) a pravděpodobně vyvolává méně nežádoucích účinků v porovnání s jinými postupy [37].

V současné době existují pouze dvě klinické studie zabývající se miRNA nespojující s alergickým astmatem. Látka

napodobující miR-34 (MRX34) inhibuje na myších modelech růst nádorů a zvyšuje celkové přežití a v současnosti je v testovací fázi u pacientů s primárním nebo metastatickým nádorovým onemocněním jater [38[•]]. Antagonista miR-122 je zkoumán z hlediska hepatitidy C [39^{••}]. Zacílení miRNA je omezeno pouze na myší modely alergického astmatu. Takyar a spol. [14[•]] prokázali, že intranazální aplikace miR-1 inhibuje zánětlivou odpověď na ovalbumin a HDM u myší. Při uplatnění miRNA v léčbě se vyskytuje řada problémů, které je třeba překonat. Například Kakiuchi-Kiyota a spol. [40[•]] upozornili na to, že se zdá, že různé LNA ovlivňují různé dráhy, což znamená, že s různými sekvencemi se mohou lišit i toxické účinky. Připojení N,N-diethyl-4-(4-nitronaftalen-1-ylazo)-fenylaminu (ZEN) na oba konce anti-miR však výrazně zvyšuje jeho vazebnou schopnost, vede k účinnější inhibici miRNA a přitom vykazuje nízkou toxicitu na buněčnou kulturu [41[•]]. Kromě toho, když už je miRNA účinně dodáváno do cílové tkáně v terapeutických dávkách, dalším omezujícím faktorem je určení způsobu, jak dosáhnout dostatečné dávky uvnitř buněk, aby došlo k účinné inhibici miRNA. Účinnost internalizace a následného uvolnění miRNA je mimořádně nízká. Zobrazovací analytická metoda, využívající ke sledování mezibuněčného transportu a uvolňování siRNA fluorescenční a elektronovou mikroskopii, prokázala, že lipidové nanočástice pronikají do buňky endocytózou zprostředkovanou clathrinem a makropinocytózou a že z endosomů uniká pouze méně než 2 % miRNA [42[•]]. Tento problém lze překonat použitím nanovezikul [43[•]]. Nanovezikuly obsahující miR-150 jsou schopné u myší vstupovat do efektorových T-lymfocytů, potlačovat alergickou kontaktní dermatitidu a podporovat antigen-specifickou toleranci [15[•]]. Jejich využití u lidí však dosud není známo.

Mechanismus působení miRNA není tak jednoduchý, jak se zpočátku zdálo. Důkazy naznačují, že miRNA může mít celou řadu funkcí včetně regulace transkripce prostřednictvím epigenetických mechanismů, modulace translace působením jako „návnada“ a jejím účinkem na dlouhé ncRNA [9[•], 44[•]]. Z tohoto důvodu může použití miRNA jako možného léčebného prostředku vést ke vzniku řady nežádoucích účinků, kterých si zatím nejsme v lidských buňkách vědomi. Vylepšené techniky zacílení miRNA a větší znalost její biologické funkce v buňkách by však v budoucnu mohla vést k tvorbě specifických genových modulátorů alergického astmatu.

ZÁVĚR

Nedávno provedené studie poukazují na to, že by miRNA mohla mít význam pro kontrolu imunitní odpovědi, a to jak v rámci samotných buněk, tak v rámci celého systému. Není však jasné, zda je důležitá jedna miRNA, nebo koordinované působení jejich souboru. Tak jako tak se ale miRNA zdá být důležitá ve všech oblastech astmatu včetně diagnostiky (jako možný biomarker), závažnosti onemocnění a odpovědi na léčbu. Další výzkum miRNA by mohl odhalit zatím neznámé patogenetické mechanismy alergického astmatu a mohl by vést k vývoji nových léčebných možností.

Prohlášení.

Žádné.

Finanční podpora a sponzorství

Tento projekt byl podpořen NIHR Respiratory Disease Biomedical Research Unit z Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust a Imperial College London. Tato práce byla podpořena granty z Asthma UK (08/041) a The Wellcome Trust (085935) (K. F. Chung). I. M. Adcock a K. F. Chung byli dále podpořeni EU (IMI – U-BIOPRED).

Střet zájmů

Názory vyjádřené v této publikaci jsou názory autorů a nemusejí představovat názory odborníků z NHS, National Institute for Health Research či ministerstva zdravotnictví. I. M. Adcock a K. F. Chung jsou vedoucími výzkumníky v MRC/Asthma UK Centre for Asthma and Allergic Mechanisms. K. F. Chung je vedoucím výzkumníkem NIHR, UK. M. M. Perry je výzkumným pracovníkem Imperial College. M. M. Perry, I. M. Adcock a K. F. Chung jsou členy projektu Interuniversity Attraction Poles Program-Belgian State-Belgian Science Policy-project P7/30.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- významné,
 - mimořádně významné.
1. Booton R, Lindsay MA. Emerging role of microRNAs and long noncoding RNAs in respiratory disease. *Chest* 2014; 146:193–204.
 - Přehled ncRNA u onemocnění dýchacích cest.
 2. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116:281–297.
 3. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19:92–105.
 4. Pinkerton M, Chinchilli V, Banta E, et al. Differential expression of microRNAs in exhaled breath condensates of patients with asthma, patients with chronic obstructive pulmonary disease, and healthy adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:217–219.
 - Snížená exprese vydechované miRNA při astmatu.
 5. Melnik B. The potential mechanistic link between allergy and obesity development and infant formula feeding. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10:37.
 - Význam miR-155 v postnatální imunitní regulaci a atopii.
 6. Malmhall C, Alawieh S, Lu Y, et al. MicroRNA-155 is essential for TH2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1429–1438.
 - Význam miR-155 v eozinofilním zánětu zprostředkovaném Th2-lymfocyty.
 7. Trotta R, Chen L, Costinean S, et al. Overexpression of miR-155 causes expansion, arrest in terminal differentiation and functional activation of mouse natural killer cells. *Blood* 2013; 121:3126–3134.
 - Regulace tvorby IFN γ v NK-buňkách prostřednictvím miR-155.
 8. Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:666–678.
 - Vliv miRNA na fenotyp T-lymfocytů.
 9. Perry M, Tsiatsiou E, Austin P, et al. Role of non-coding RNAs in maintaining primary airway smooth muscle cells. *Respir Res* 2014; 15:58.
 - Rozdílná exprese ncRNA v primárních buňkách ASM po stimulaci mitogenem a léčbě kortikosteroidy.
 10. Bleck B, Grunig G, Chiu A, et al. MicroRNA-375 regulation of thymic stromal lymphopoietin by diesel exhaust particles and ambient particulate matter in human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2013; 190:3757–3763.
 - Význam miR-375 u eozinofilní ezofagitidy.
 11. Wang M, Huang Y, Liang Z, et al. Plasma miRNAs might be promising biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2014 [publikace elektronické verze před tiskem].
 - miRNA jako biomarker chronické obstrukční plicní nemoci.
 12. Roff AN, Craig TJ, August A, et al. MicroRNA-570-3p regulates Human antigen R (HuR) and cytokine expression in airway epithelial cells. *Am J Clin Exp Immunol* 2014; 3:68–83.
 - Exprese vydechované miR-570-3p je nepřímo úměrná plicní funkci.
 13. Perry MM, Baker JE, Gibeon DS, et al. Airway smooth muscle hyperproliferation is regulated by microRNA-221 in severe asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 50:7–17.
 - Zacilení miR-221 v buňkách ASM u pacientů s astmatem může zvrátit proliferaci a uvolňování IL-6.

14. Takyar S, Vasavada H, Zhang JG, et al. VEGF controls lung Th2 inflammation via the miR-1-Mpl (myeloproliferative leukemia virus oncogene)-P-selectin axis. *J Exp Med* 2013; 210:1993–2010.
- Intranasální podání miR-1 inhibuje u myši zánětlivou reakci.
15. Bryniarski K, Ptak W, Jayakumar A, et al. Antigen-specific, antibody-coated, exosome-like nanovesicles deliver suppressor T-cell microRNA-150 to effector T cells to inhibit contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:170–181.
- Dodávání miR-150 do T-lymfocytů myši nanovezikulami.
16. Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol* 2012; 22:R733–R740.
17. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54:825–857.
18. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29:129–143.
- Přehled působení glukokortikoidů u respiračních onemocnění.
19. Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol* 2011; 8:706–713.
20. Kanwal N, John P, Bhatti A. MicroRNA-155 as a therapeutic target for inflammatory diseases. *Rheumatol Int* 2013; 33:557–560.
- Přehled týkající se miR-155 a zánětu.
21. Williams AE, Perry MM, Moschos SA, et al. Role of miRNA-146a in the regulation of the innate immune response and cancer. *Biochem Soc Trans* 2008; 36:1211–1215.
22. Woodruff G. Subtypes of asthma defined by epithelial cell expression of messenger RNA and microRNA. *Annals ATS* 2013; 10:S186–S189.
- Využití miRNA jako biomarkerů onemocnění.
23. Seumois G, Chavez L, Gerasimova A, et al. Epigenomic analysis of primary human T cells reveals enhancers associated with TH2 memory cell differentiation and asthma susceptibility. *Nat Immunol* 2014; 15:777–788.
- Různý profil modifikace histonu v Th2-lymfocytech a úloha miRNA.
24. Sinha A, Yadav AK, Chakraborty S, et al. Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:219–222.
- Rozdílná exprese vydechovaných miRNA u pacientů s astmatem.
25. Levänen B, Bhakta NR, Torregrosa Paredes P, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:894–903.
- Rozdílná exprese exosomálních miRNA u lehkého astmatu.
26. Wu XB, Wang MY, Zhu HY, et al. Overexpression of microRNA-21 and microRNA-126 in the patients of bronchial asthma. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7:1307–1312.
- Rozdílná exprese miR-21 a miR-126 v epitelových buňkách pacientů s astmatem stimulovaných IL-13.
27. Comer BS, Camoretti-Mercado B, Kogut PC, et al. MicroRNA-146a and microRNA-146b expression and anti-inflammatory function in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307:L727–L734.
- Protizánětlivé působení miR-146a a miR-146b v buňkách ASM.
28. Comer BS, Camoretti-Mercado B, Kogut PC, et al. Cyclooxygenase-2 and microRNA-155 expression are elevated in asthmatic airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 52:438–447.
- Zvýšená exprese miR-155 v buňkách ASM pacientů s astmatem.
29. Hu R, Pan W, Fedulov AV, et al. MicroRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation via direct targeting of the PI3 kinase pathway. *FASEB J* 2014; 28:2347–2357.
- miR-10a je nejvíce exprimovaná miRNA v ASM a může regulovat buněčnou proliferaci.
30. Suojalehto H, Lindstrom I, Majuri ML, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163:168–178.
- Různá exprese miRNA v nosních biopsiích u pacientů s astmatem.
31. Roberts TC, Godfrey C, McCloy G, et al. Extracellular microRNAs are dynamic nonvesicular biomarkers of muscle turnover. *Nucl Acids Res* 2013; 41:9500–9513.
- Extracelulární miRNA jsou biomarkery metabolického obratu kosterního svalstva.
32. Fry RCR. Air toxics and epigenetic effects: ozone altered microRNAs in the sputum of human subjects. *Am J Physiol* 2014; 306:L1129–L1137.
- Ozón zvyšuje expresi miRNA u lidí.
33. Brown J, Brewer H, Nicora C, et al. Protein and microRNA biomarkers from lavage, urine, and serum in military personnel evaluated for dyspnea. *BMC Med Genomics* 2014; 7:58.
- Změny v expresi miRNA v séru, bronchoalveolární laváži a moči korelovala s usilovnou vitální kapacitou.
34. van der Velden JL, Hoffman SM, Alcorn JF, et al. Absence of c-Jun NH2-terminal kinase 1 protects against house dust mite-induced pulmonary remodeling but not airway hyperresponsiveness and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306:L866–L875.
- Exprese let-7g je u myši exponovaných HDM snížena a manipulace s touto miRNA může zvrátit indukci α -aktinu hladkého svalstva vyvolanou HDM.

35. Naidoo D, Wu AC, Brilliant MH, et al. A polymorphism in HLA-G modifies statin benefit in asthma. *Pharmacogenomics J* 2015; 15:272–277.
- Pacienti s astmatem s jednonukleotidovým polymorfismem v HLA-G mají méně exacerbací oproti kontrolním osobám.
36. Chung KF, Wenzel S. International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 44:1378–1379.
- Nedávné doporučené postupy pro těžké astma.
37. Kanasty RL, Whitehead KA, Vegas AJ, Anderson DG. Action and reaction: the biological response to siRNA and its delivery vehicles. *Mol Ther* 2012; 20:513–524.
38. Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other noncoding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12:847–865.
- Přehled ncRNA u nádorových onemocnění.
39. Janssen HLA, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368:1685–1694.
- Léčba hepatitidy C pomocí miR-122 v klinických studiích provedených u lidí.
40. Kakiuchi-Kiyota S, Koza-Taylor PH, Mantena SR, et al. Comparison of hepatic transcription profiles of locked ribonucleic acid antisense oligonucleotides: evidence of distinct pathways contributing to nontarget mediated toxicity in mice. *Toxicol Sci* 2014; 138:234–248.
- Modifikace nukleových kyselin (včetně LNA) ovlivňují mechanistické cesty a mohou mít vliv na toxicitu.
41. Lennox KA, Owczarzy R, Thomas DM, et al. Improved performance of anti-miRNA oligonucleotides using a novel non-nucleotide modifier. *Mol Ther Nucleic Acids* 2013; 2:e117.
- Přichycení N,N-diethyl-4-(4-nitronaftalen-1-ylazo)-fenylaminu (ZEN) k anti-miR zlepšuje vazebnou afinitu a má nízkou buněčnou toxicitu.
42. Gilleron J, Querbes W, Zeigerer A, et al. Image-based analysis of lipid nanoparticle-mediated siRNA delivery, intracellular trafficking and endosomal escape. *Nat Biotech* 2013; 31:638–646.
- Buněčný příjem a uvolnění exogenně podaných miRNA jsou mimořádně nízké (menší než 2 %).
43. Jang SC, Kim OY, Yoon CM, et al. Bioinspired exosome-mimetic nanovesicles for targeted delivery of chemotherapeutics to malignant tumors. *ACS Nano* 2013; 7:7698–7710.
- Dodávka chemoterapeutik k nádorům nanovezikulami.
44. Taulli R, Loretelli C, Pandolfi PP. From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20:541–543.
- Nové funkce miRNA.