

Współzależność działania neutrofilii, makrofagów i fibrocytów w uszkodzającym i naprawczym zapaleniu. Część I. Komórki zapalne w procesach gojenia

Joanna Wessely-Szponder, Joanna Michalska, Ryszard Bobowiec

z Zakładu Patofizjologii Katedry Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

The interactions between neutrophils, macrophages and fibrocytes in the injurious and reparative inflammation. Part I. Inflammatory cells in tissue repair

Wessely-Szponder J., Michalska J., Bobowiec R., Department of Pathophysiology, Chair of Preclinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This article aims at the presentation of the role of different inflammatory cell types in the course of injury and repair processes. Restoration of tissue integrity and homeostasis after injury is a pivotal property of every inflammatory response. In mammals, the response to injury has been intensively studied and many repair processes, together with the complex and dynamic interplay of numerous cell types, were already described. In this review, functions of particular cells, together with their interactions in the consecutive steps of repair, were presented. Also, the mediators determining the polarization of macrophages and the roles of macrophages in neoplasia, were discussed in detail. The negative role of destructive, uncontrolled inflammation in pathogenesis of numerous clinical conditions was also presented.

Keywords: neutrophil, macrophage, fibrocyte, inflammation.

Zapalenie jest kompleksowym procesem mającym na celu zwalczenie zakażenia i ograniczenie uszkodzenia tkanek. Komórki uczestniczące w reakcjach wrodzonej odporności, takie jak monocyty/makrofagi, rozpoznają „sygnały niebezpieczeństwa” (np. patogeny, endotoksyny, uszkodzenie tkanek) i odpowiadają na nie. Proces ten musi być ściśle kontrolowany i regulowany, ponieważ wykrycie patogenów czy endotoksyn przez komórki wrodzonego układu odpornościowego nasila reakcję zapalną. Z kolei niekontrolowane zapalenie prowadzi do rozległych uszkodzeń tkankowych i stanów patologicznych, takich jak posocznica, choroby autoimmunologiczne, metaboliczne czy nowotworowe (1).

Gojenie się tkanek stanowi proces obronny zmierzający do przywrócenia homeostazy po zadziałaniu różnych czynników uszkodzających (2). Przywrócenie integralności tkanek po uszkodzeniu jest fundamentalną właściwością wszystkich żywych organizmów, istnieją jednak ogromne różnice w przebiegu tych procesów. U ssaków większość procesów odnowy wymaga kompleksowego i dynamicznego współdziałania licznych typów komórek, włączając w to komórki osiadłe

w tkankach oraz napływające z krwi do miejsca wystąpienia urazu, aby wziąć udział w procesie gojenia się uszkodzonych tkanek (3).

Uszkodzenie tkanek prowadzi do przedostawania się komórek zapalnych z krwi do miejsca uszkodzenia, jak również uwolnienia czynników wazoaktywnych, powodując uruchomienie kaskady krzepnięcia. Krzepnąca krew dostarcza rusztowania dla przylegających komórek. Płytki krwi schwyte w sieć włókniaka w powstającym skrzepie są ważnym, ale nie jedynym czynnikiem w hemostazie, bowiem dostarczają one również czynników wzrostowych i cytokin zapalnych, odpowiadających za napływ komórek zapalnych do rany. Wczesna zapalna faza naprawy charakteryzuje się lokalną aktywacją wrodzonego układu odpornościowego, skutkującą wyrzutem neutrofilii, po którym następuje napływ monocytów, różnicujących się w makrofagi tkankowe. Powyższe komórki nie tylko zwalczają atakujące drobnoustroje, ale również wspierają proces naprawy przez uwalnianie szeregu cytokin i czynników wzrostowych, zapoczątkowujący fazę tworzenia tkanki. Z drugiej jednak strony niezrównoważona odpowiedź zapalna może być szkodliwa dla procesu naprawy. W fazie tworzenia tkanki, nowo tworzona ziarnina, składająca się z napływających komórek śródbłonka, makrofagów i fibroblastów, pokrywa i wypełnia obszar uszkodzenia, po czym następuje epitelizacja (naskórkowanie), aby przywrócić integralność tkanek. Włókniak, fibronektyna, witronektyna i tenascyna są komponentami macierzy zewnątrzkomórkowej, ułatwiającej adhezję komórek, ich migrację i proliferację (3).

Przykładem naprawy jest gojenie się ran skóry właściwej. Jeżeli brzegi rany przylegają do siebie, a rana nie jest zakażona, gojenie następuje przez rychłozrost (*reunio per primam intentionem*), natomiast przy znacznych ubytkach dochodzi do ziarninowania (*reunio per secundam intentionem*) z wytworzeniem blizny. Gojenie się przez rychłozrost obejmuje tworzenie się skrzepu, następnie napływ granulocytów, a od drugiego dnia po wystąpieniu urazu nabłonek napęcza na ranę, zamykając ją. Od trzeciego dnia granulocyty obumierają, a makrofagi uprzętają masy martwicze, w szczelinę wrastają fibroblasty i naczynia włosowate. Od 5 dnia ubytek wypełnia się luźną tkanką łączną, a następnie wytwarzane są włókna kolagenowe (4).

W gojeniu przez ziarninowanie wyróżnia się trzy główne fazy: zapalną, proliferacyjną oraz przebudowę nowoutworzonej tkanki (remodelowanie), obejmującą angiogenezę i wytwarzanie składników macierzy zewnątrzkomórkowej (extracellular matrix – ECM; 2, 5). Jest to dynamiczny, złożony proces obejmujący interakcje pomiędzy licznymi komórkami, ECM i mediatorami (5).

Pierwsza faza gojenia przez ziarninowanie – **faza zapalna** rozpoczyna się bezpośrednio po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, kiedy to uruchomione zostają mechanizmy hemostazy obejmujące obkurczenie naczyń, agregację płytek krwi i tworzenie skrzepu. W pierwszej kolejności następuje nacieki neutrofilii, później makrofagów, a płytki krwi są źródłem czynników wzrostowych, takich jak: transformujący czynnik wzrostu alfa (transforming growth factor α – TGF- α), transformujący czynnik wzrostu beta (transforming

growth factor β – TGF- β), czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor – FGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor – PDGF), zapoczątkowujących tworzenie ziarniny.

Faza proliferacyjna trwa zwykle 3–4 tygodnie, dochodzi wówczas do transformacji niezróżnicowanych komórek mezenchymalnych i fibrocytów w fibroblasty. Następnie zaktywowane fibroblasty migrują do rany i syntetyzują składowe ECM w celu odbudowy uszkodzonej tkanki. ECM stanowi też rezerwuuar cytokin, które zwrótnie wpływają na aktywność fibroblastów. Obydwa te procesy – wzmożonej proliferacji fibroblastów i syntezy ECM – określa się jako fibroplazję. W fazie tej dochodzi również do angiogenezy i reepitelizacji. Podczas procesu ziarninowania część populacji fibroblastów nabywa cechy warunkujące obkurczanie się rany, co prowadzi do zmniejszenia powierzchni rany i przyspieszenia procesu gojenia. Stymulowana przez TGF- β 1 transformacja fibroblastów do miofibroblastów charakteryzuje się zmianami w cytoskieletcie komórek, polegającymi głównie na wzroście ekspresji alfa aktywny mięśni gładkich (α smooth muscle actin – α SMA), tworzącej włókna wewnątrz fibroblastów.

W końcowej fazie **remodelowania** dochodzi do masowej apoptozy, szczególnie miofibroblastów, warunkującej przekształcenie ziarniny w bliznę. Nadmiar kolagenu z kolei jest degradowany przez enzymy proteolityczne, prowadząc do zakończenia procesu naprawy tkanki (2, 5).

Odpowiedzi komórkowe w przebiegu zapalenia

Odpowiedź zapalna po uszkodzeniu obejmuje nie tylko różne klasy komórek rezydujących w tkankach i komórki hematogenne. Również komórki parenchymalne są zdolne do przybrania fenotypu zapalnego i wywołania zapalenia w odpowiedzi na uszkodzenie. Aby naprawa przebiegała w optymalnych warunkach, procesy te muszą zachodzić w pewnej sekwencji z udziałem określonych komórek. W ciągu kilku godzin od powstania urazu neutrofile migrują przez ścianę śródbłonka włosniczek, gdzie aktywacja przez cytokiny prozapalne (interleukinę 1 β , TGF α , czynnik martwicy nowotworu-TNF- α , interferon γ), uwalniane głównie przez makrofagi, prowadzi do ekspresji cząstek adhezyjnych niezbędnych do adhezji i diapedezy. Ponadto chemokiny i ich receptory są kluczowymi mediatorami rekrutacji neutrofilii podczas naprawy. Produkty bakteryjne, takie jak lipopolisacharyd (LPS) i N – formylowane peptydy kumulujące się w zakażonych ranach mogą wzmacniać ruchliwość neutrofilii (3).

Wiedza na temat udziału neutrofilii w procesach naprawy wciąż nie jest pełna. Dawniej uważane one były za komórki bez znaczącego udziału w procesach gojenia niezakażonych ran. Jednak badania Dovi i wsp. (6) wykazały, że komórki te negatywnie wpływają na gojenie, zwalniając ten proces przez opóźnienie proliferacji, różnicowania i migracji keratynocytów, co jest niezbędne dla naprawy nabłonka. Stwierdzono, że mniej neutrofilii znajduje się w ranach, które goją się dobrze, a więcej w przypadkach upośledzonego gojenia.

Opóźniający wpływ na proces zamykania się rany jest w pewnych warunkach użyteczny dla organizmu.

Neutrofile wymagają dużych ilości tlenu do wytwarzania reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS) w celu zwalczania zakażenia. Łożysko zamykającej się rany staje się niedotlenione, a funkcje neutrofilii ulegają zakłóceniom. Ponadto utrzymanie otwartej rany pozwala na zmniejszenie obszarów martwiczych, ułatwiając gojenie. Często chirurdzy wybierają pozostawienie otwartych ran do czasu zwalczania zakażenia, tak więc opóźnienie zamknięcia ubytku przyczynia się w tych wypadkach do poprawy gojenia. W przypadku ran o szarpanych brzegach, zadanych tęym narzędziem lub po ugryzieniach zwierząt, przy braku dostępu do antybiotyków, interwencji chirurgicznej i czystej wody, opóźnione zamykanie zakażonych ran ułatwiało przeżycie (6).

Szereg czynników może zaburzać proces gojenia: powtarzające się urazy fizyczne, uszkodzenie z powodu niedokrwienia, cukrzyca, zakażenie ran. Powstające wówczas chroniczne rany objawiają się obecnością neutrofilii, a uwalniane przez te komórki proteazy powodują nadmierne uszkodzenie tkanek (ryc. 1).

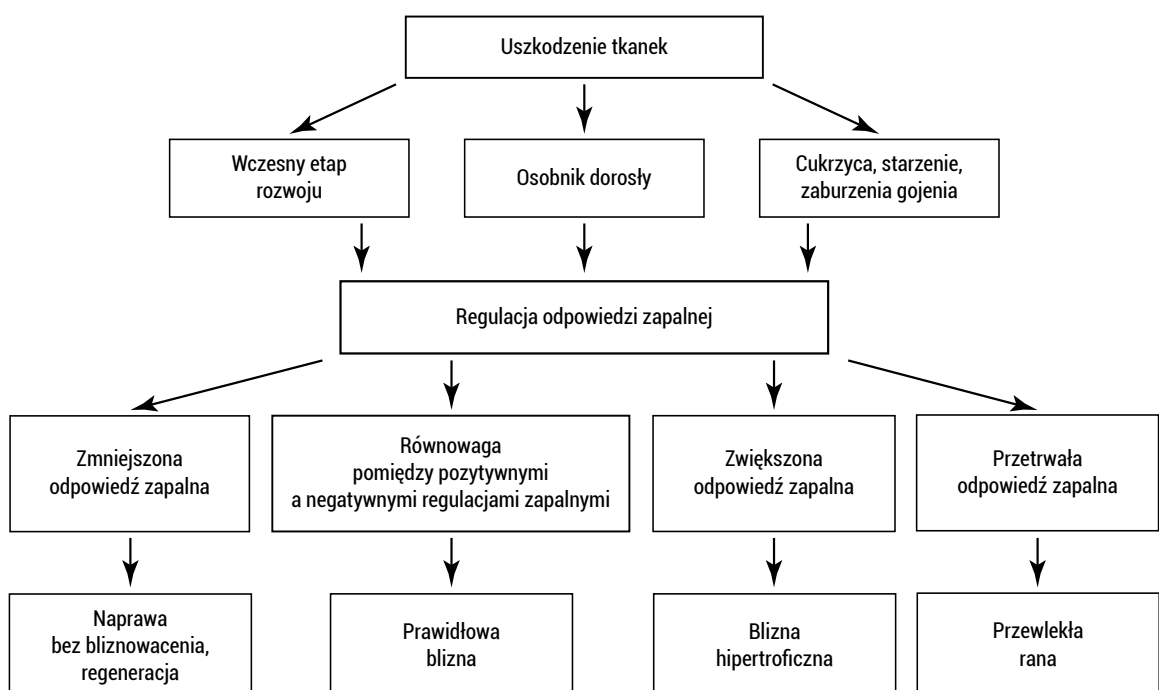
W przebiegu cukrzycy spowolnieniu ulega tworzenie się tkanki ziarninowej, wolniej odkłada się i dojrzewa kolagen, sprawiając, że proces gojenia staje się powolny i nieefektywny. Za zaburzenia odpowiada nie tylko mikroangiopatia cukrzycowa, ale również glikozylacja kolagenu i perikapilarne odkładanie się albumin. Innymi czynnikami wpływającymi na proces gojenia są zaburzenia odżywiania. Szczególne znaczenie ma niedobór witaminy C niezbędnej do syntezy kolagenu. Brak tej witaminy uniemożliwia aktywację hydroksylaz proliny i lizyny, tworzą się niehydroksylowane peptydy prokolagenowe, przez co powstają niestabilne helisy kolagenu. Pewne leki również mogą opóźniać gojenie, na przykład glikokortykosteroidy hamują proces zapalny i tworzenie kolagenu. Ponadto wpływ na gojenie się ran mają ich wielkość (małe rany goją się szybciej od rozległych) i lokalizacja (rany w miejscach dobrze unaczynionych goją się szybciej), obecność ciał obcych

może przedłużyć gojenie (7). Dodatkowo zmniejszenie stężenia białek w osoczu opóźnia proliferację fibroblastów oraz tworzenie kolagenu (4).

Monocyty i makrofagi tkankowe uważane są za wiodące komórki w odpowiedzi naprawczej, działające poprzez syntezę czynników wzrostowych, takich jak TGF- α , TGF- β , bFGF, PDGF, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF), które współuczestniczą w promowaniu proliferacji komórek i syntezie ECM.

Odpowiadają one na różnorodne bodźce środowiskowe, takie jak obecność produktów wytwarzanych przez drobnoustroje, obecność uszkodzonych komórek oraz aktywowanych limfocytów, a w warunkach patologicznych ukierunkowują się do różnych fenotypowo podtypów (8).

Monocyty w interakcji z neutrofilami są ważnymi komórkami uczestniczącymi w odpowiedzi obronnej na czynnik zakaźny. Krążące we krwi monocyty są heterogenną populacją o różnych fenotypach i odmiennych funkcjach. Bazując na antygenach powierzchniowych CD14 i CD16 u ludzi i bydła, monocyty podzielono na: subpopulację klasyczną (cM, CD14⁺⁺, CD16⁻), pośrednią (int M, CD14⁺⁺, CD16⁺) i nie-klasyczną (ncM, CD14⁺, CD16⁺⁺). Najnowsze badania dowiodły, że u ludzi i myszy ncM po przekroczeniu śródbłonka naczynia pełnią funkcję patrolową w zdrowych tkankach. W przypadku infekcji bądź uszkodzenia niezwłocznie przemieszczają się do miejsca uszkodzenia. Opisany wczesny wyrzut monocytów patrolowych jest krótkotrwały i komórki są szybko zastępowane przez wytworzone neutrofile. Neutrofile te wyzwalają drugą falę monocytów za pośrednictwem szeregu mechanizmów, obejmujących również oddziaływanie produktami ziarnistości neutrofilowych. Podczas migracji z krwi do tkanek neutrofile uwalniają z ziarnistości różne czynniki, za pośrednictwem których komunikują się z innymi komórkami obronnymi, szczególnie monocytami



Ryc. 1.

Odpowiedź zapalna na uszkodzenie determinuje rodzaj procesu gojenia

i makrofagami. Badania przeprowadzone ostatnio na komórkach ludzkich i mysich wskazują na znaczenie produktów neutrofilowych w regulacji subpopulacji krążących monocytów, potwierdzając znaczenie interakcji tych dwóch populacji układu białokrwinkowego w obronnej odpowiedzi organizmu (9).

Kiedy monocyty wydostają się do przestrzeni pozanaczyniowej, ulegają aktywacji i różnicowaniu do dojrziałych makrofagów tkankowych. Transformacja ta wymaga szeregu zmian w ekspresji genów i w funkcjonowaniu komórek, a proces ten odbywa się za pośrednictwem mediatorów obecnych w mikrośrodoisku, co może być kluczowe dla właściwej adaptacji funkcji makrofagów do specyficznych wymagań (10). Ostatnio udowodniono, że produkty degranulacji uwalniane przez neutrofile mają istotny wpływ na transformację monocytów do makrofagów i dalszą polaryzację makrofagów (9).

Makrofagi wywodzą się z macierzystych komórek hematopoezy szpiku kostnego i proliferują w obecności czynników wzrostowych, tj. M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor), GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oraz IL-3. W zależności od miejsca gdzie występują, komórki te dzielą się na osiadłe w tkankach oraz wędrujące. Te pierwsze pod wpływem bodźców stymulujących mogą przeistoczyć się w podtyp krążący. Biorąc pod uwagę drogę aktywacji, możemy podzielić je na dwa odrębne fenotypy: M1 indukowany za pomocą tak zwanej klasycznej aktywacji i M2 – gdy dochodzi do aktywacji alternatywnej. Klasyczna droga inicjowana jest poprzez INF- γ w wyniku zakażenia bakteryjnego (stymulacja przez LPS), podczas gdy mediatorami odpowiedzi alternatywnej są IL-4 i IL-13, działające przez wspólny receptor IL-4R- α (3,10). Subpopulacja M1 pośredniczy w odpowiedzi immunologicznej i reakcjach przeciwnowotworowych, natomiast M2 cechuje się właściwościami supresyjnymi (obniżenie odporności antynowotworowej przy jednoczesnej poprawie gojenia ran; 11).

Aktywowane klasycznie makrofagi wytwarzają ROS i RNI (reactive nitrogen intermediates), które wykazują działanie bójcze wobec patogenów, ale równocześnie wywołują uszkodzenia tkanek, nasilając procesy zapalne. Zwrócono uwagę, że makrofagi M2 zamiast takich czynników, jak tlenek azotu (NO) lub ROS, wytwarzają ornitynę i poliaminy na szlaku metabolicznym arginazy. Dało to podstawy do stwierdzenia, iż z funkcjonalnego punktu widzenia wytwarzanie NO koreluje ze zdolnościami bójczymi M1, a z kolei ornityny z funkcją naprawczą przypisaną makrofagom M2, dlatego powyższe produkty makrofagów uznano za najbardziej charakterystyczne i najistotniejsze (8). Potwierdzeniem funkcjonalnego znaczenia szlaku metabolicznego arginazy jest badanie wykonane na myszach. Zaobserwowano wówczas, że indukcja aktywności arginazy 1 (Arg-1), enzymu usuwającego ze środowiska argininę, aminokwas niezbędny do prawidłowej proliferacji limfocytów T, powoduje zahamowanie odpowiedzi obronnej zależnej od tych komórek. Z kolei brak aktywności Arg-1, zaobserwowany u myszy z zapaleniem wątroby indukowanym jajami *Schistosoma mansoni*, skutkowało naciekiem Th2,

hepatomegalią i zwłóknieniem tkanek bez zmniejszenia odpowiedzi zapalnej (12).

Komórki żerne mogą wywierać działanie zarówno bezpośrednio poprzez niszczenie bakterii, pasożytów, wirusów i komórek nowotworowych, jak i pośrednio wydzielając szereg mediatorów, tj. IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , które regulują funkcje innych komórek. Oprócz tego uwalniają chemokiny, takie jak białko zapalne makrofagów MIP-1 (macrophage inflammatory protein 1) oraz CCL5 (13). Makrofagi są dodatkowo źródłem enzymów proteolitycznych, które uszkadzają ECM, działając bezpośrednio na białka. Z drugiej jednak strony, jako komórki przeciwwapalne wytwarzają szereg mediatorów zmniejszających reakcję zapalną m.in. przeciwwapalne cytokiny IL-4, IL-10, IL-13, IL-19 i czynniki wzrostowe TGF- β . Dlatego makrofagi zależnie od obecnych w mikrośrodoisku stymulatorów mogą wywierać działanie zarówno pro-, jak i przeciwwapalne (14).

Do głównych zadań M1 należą przede wszystkim fagocytoza i niszczenie bakterii, zwalczanie nowotworów poprzez aktywację komórek o właściwościach cytotoksycznych, wytwarzanie cytokin prozapalnych, jako głównych czynników biorących udział w odporności wrodzonej (15, 16). Jeśli chodzi o odporność nabytą, kluczową rolę komórki te ogrywają w prezentacji antygenów limfocytom T oraz w wydzielaniu IL-12, stymulującej powstawanie limfocytów T (17).

Typ M2 tworzy się w odpowiedzi na czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów M-CSF, a powstawanie poszczególnych podtypów kształtują różnorodne bodźce (16), co skutkuje wykształceniem różnych podtypów. M2a jest produkowany po ekspozycji na IL-4 lub IL-13 i charakteryzuje się ekspresją molekuli MHC-II oraz uwalnianiem interleukiny IL-10. Fenotyp M2b powstaje po stymulacji ligandów dla receptorów TLR na makrofagach, receptora IL-1 (IL-1R) oraz kompleksów immunologicznych. Jego funkcją jest wydzielanie IL-6, TNF- α , IL-1 i IL-10. Kolejny podtyp – M2c powstaje w wyniku stymulacji przez IL-10. Po takim pobudzeniu komórki te produkują podobnie jak M2b IL-10, a ponadto TGF- β (17). Makrofagi typu M2a i M2c są odpowiedzialne za supresję odpowiedzi zapalnej oraz promują naprawę tkanek (18, 19, 20) i gojenie ran poprzez pobudzanie powstania limfocytów pomocniczych Th2 (21, 22).

Podział ten nie jest stały, ponieważ makrofagi wykazują dużą plastyczność fenotypową. Należy wiedzieć, że są zdolne do wytwarzania form zbliżonych do typów M1 lub M2, co ważne mogą zmieniać postać immunofenotypu z M1 na immunofenotyp M2 i odwrotnie (15, 23). W odpowiedzi na sygnały alarmowe dochodzi do klasycznej aktywacji makrofagów osiadłych oraz migrujących do ogniska zapalnego. Aktywacja w makrofagach czynnika transkrypcyjnego NF- κ B prowadzi do utrwalenia fenotypu M1 i nasilonej ekspresji genów dla cytokin prozapalnych. Głównym zaś czynnikiem hamującym aktywność M1, jako komórek efektorowych zapalenia jest TGF- β wydzielany przez limfocyty T. Z kolei cytokiny IL-10 i IL-13 stanowią dla makrofagów sygnał do przełączenia fenotypu z M1 do M2 i rozpoczęcia wygaszania zapalenia, przez hamowanie aktywności NF- κ B. Hamowanie ekspresji genów

dla cytokin prozapalnych obserwowane jest również jako rezultat działania glikokortykosteroidów, zarówno endogennych, jak i egzogennych, przez makrofagowy receptor glikokortykosteroidowy (GR). Ponadto glikokortykosteroidy regulują ekspresję genów dla napięciowozależnych kanałów K⁺, których blokada hamuje proliferację makrofagów i wydzielanie cytokin prozapalnych.

W zaburzeniach neurologicznych zaobserwowano, że makrofagi, które znalazły się w rejonie uszkodzenia rdzenia kręgowego, biorą udział w wygaszaniu reakcji zapalnej oraz sprzyjają regeneracji włókien nerwowych, dzięki wydzielaniu IL-10 oraz czynników neurotropowych. Populacja komórek monocytarnych z wysoką ekspresją LY6C po rekrutacji w obręb tkanki nerwowej natychmiast przełącza swój fenotyp na M2, dzięki czemu hamuje lokalną odpowiedź limfocytów T i dalszą progresję zmian zapalnych. Podczas transplantacji u myszy niemal połowę komórek infiltrujących odrzucony alloprzeszczep stanowią makrofagi prozapalne, odpowiedzialnej m. in. za zwapnienia naczyń krwionośnych w przeszczepionej tkance. Dodatkowo w obecności limfocytów T pełnią one rolę komórek prezentujących i efektorowych w odpowiedzi typu późnego przeciwko antygenom transplantowanego narządu (12).

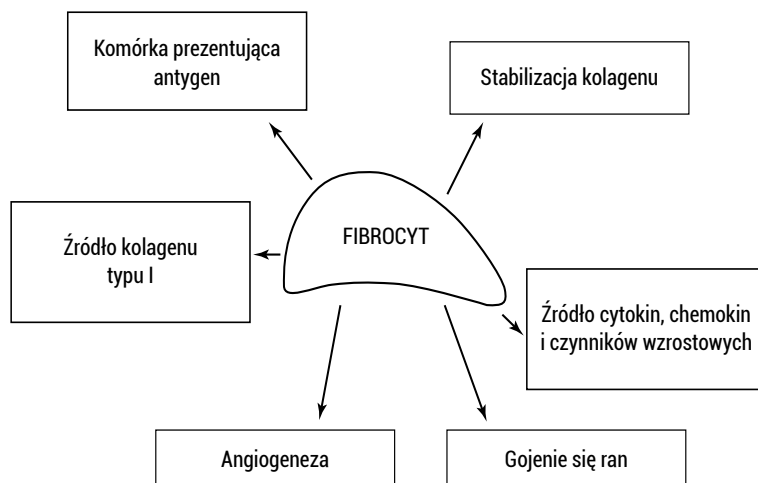
Piszząc o funkcji, jaką ogrywają makrofagi, warto podkreślić ich istotną rolę w progresji nowotworów zarówno układu krwiotwórczego, jak i litych guzów. Zdolność ta dotyczy głównie fenotypu zbliżonego do M2. Ich kluczowym zadaniem jest stymulacja angiogenezy poprzez uwalnianie w tkance nowotworowej czynnika wzrostu naczyń VEGF, a także inwazja komórek nowotworowych. Ponadto usprawniają przenikanie złośliwych komórek do naczyń krwionośnych, co daje początek metastazie (24). Makrofagi związane z nowotworami (tumor associated macrophages – TAMs) przypominają M2 i stanowią jedno z powiązań pomiędzy reakcją zapalną a procesem nowotworowym. TAM promują proliferację, inwazję i metastazę komórek nowotworowych, stymulują angiogenezę i hamują warunkowaną przez limfocyty T odpowiedź obronną organizmu, przyczyniając się w ten sposób do progresji nowotworu (25). W przebiegu nowotworzenia TAMs mogą stanowić do 50% masy guza, a ich wysoki odsetek zazwyczaj koreluje ze złym rokowaniem.

W zależności od panujących warunków w mikrośrodoisku guza rozwijają się różne fenotypy makrofagów. W pierwszej odpowiedzi na antygeny nowotworowe udział biorą M1, które zazwyczaj szybko przełączają fenotyp na M2 pod wpływem czynników uwalnianych przez komórki guza oraz w warunkach hipoksji. Dlatego z jednej strony makrofagi (o fenotypie M1) mogą promować reakcję zapalną przeciwnowotworową, szczególnie za pośrednictwem TNF- α , prowadząc do rozwoju hipoksji i nekrozy, a z drugiej typ zbliżony do M2, poprzez syntezę czynników wzrostu i TGF- β oraz angiogenezę przyczyniają się do uwolnienia się nowotworu spod kontroli immunologicznej organizmu (12). Mając na względzie powyższe ustalenia, główną strategią wielu terapii przeciwnowotworowych stała się reedukacja TAM, skutkująca rozwojem fenotypu M1 przez modulację aktywacji prozapalnej czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, zastosowanie bioskoniugowanych nanocząstek dwutlenku magnezu, hormonu – tymozyny α przekierowującej TAM do komórek dendrytycznych albo β -glukanu, uważanego za silny immunomodulator, umożliwiający polaryzację TAM do M1 o działaniu prozapalnym i przeciwnowotworowym (12, 25, 26).

W fazie dojrzewania tkanek po zakończeniu procesu zamykania się rany i zwalczeniu lokalnych zakażeń rozwija się odpowiedź nabyta, szczególnie z udziałem limfocytów T. Akumulacja limfocytów związana jest z ekspresją kilka dni po urazie białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1) i z wytwarzaniem chemokin – białka indukowanego przez interferon γ (interferon gamma – inducible protein-10 – IP-10) oraz monokiny indukowanej interferonem gamma (monokiny induced by interferon γ – MIG). Głównym źródłem tych chemokin są makrofagi. Subpopulacje limfocytów Th1 i Th2 w różny sposób regulują odpowiedź w środowisku rany przez wydzielanie odpowiednich profili cytokin: Th1 wydzielają IFN- γ , IL-2 i TNF- β , podczas gdy Th2 uwalniamy IL-4, IL-5 i IL-13, która to odpowiedź jest związana z odmiennymi stanami aktywacji makrofagów i procesem remodelowania tkanek. Limfocyty T mogą również wpływać na proces gojenia przez bezpośrednie oddziaływanie pomiędzy komórkami w miejscu zranienia, za co odpowiada receptor CD40 umożliwiający interakcje z keratynocytami, fibroblastami, płytkami krwi i makrofagami, zmieniając w ten sposób profil ekspresjonowanych mediatorów zapalnych i w konsekwencji funkcje naprawcze (3).

Do niedawno odkrytych komórek stanowiących 0,1 do 0,5% populacji obecnych we krwi leukocytów należą fibrocyty wytwarzane w szpiku kostnym. Pełnią one rolę w naprawie tkanek za pośrednictwem szeregu mechanizmów, takich jak sekrecja ECM, prezentacja antygeny, wytwarzanie cytokin, angiogeneza i gojenie ran (5, 27). Komórki te wykazują unikalny profil uwalnianych cytokin i chemokin, różny od populacji monocytów, komórek dendrytycznych i limfocytów T, fibroblastów, komórek śródbłonna i nabłonka. Fibrocyty ekspresjonują komponenty przynależne fibroblastom, jak wimentyna, kolagen typu I i II oraz fibronektyna, białko CD34 – marker komórek hematopoetycznych i antygen CD45 wspólny dla leukocytów.

Ryc. 2.
Funkcje fibrocytów
w zapaleniu
i procesach gojenia





W ranach skórnych ekspresja markera CD34 zmniejsza się, kiedy rośnie ekspresja hydroksylazy 4-propylowej, enzymu niezbędnego do stabilizacji spirali kolagenu. Dlatego postawiono hipotezę, że ekspresja CD34 odzwierciedla status zapalenia w obrębie rany, zmniejsza się ona, kiedy fibrocyty różnicują się do bardziej dojrzałych komórek tkanki łącznej. Tak samo obniża się ekspresja CD45. Proces ten przyspiesza zwiększone uwalnianie TGF- β w obszarze rany. Uwalniane przez fibrocyty cytokiny i czynniki wzrostowe stymulują pozostałe elementy odpowiedzi komórkowej w przebiegu zapalenia i procesów naprawy. Ponadto fibrocyty należą do komórek prezentujących antygen i aktywujących odpowiedź limfocytów T. Ekspresjonują one powierzchniowo antygeny klasy II zgodności tkankowej oraz cząsteczki stymulujące CD80 i CD86. Fibrocyty mogą się też różnicować do miofibroblastów i ekspresjonować α SMA, prowadząc do obkurczania się rany. Stanowią ważne źródło cytokin, chemokin i czynników wzrostowych niezbędnych dla procesu naprawy, a także kolagenu typu I. Promują one angiogenezę konieczną do utrzymania nowopowstającej tkanki ziarninowej, pozwalającej na zamknięcie rany oraz przywrócenie integralności tkanek (ryc. 2; 27, 28).

Piśmiennictwo

1. Biswas S., Lopez-Collazo E.: Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunology* 2009, **30**, 475–487.
2. Jurzak M., Antończak P., Adamczyk K.: Białko aktywujące fibroblasty a (FAP α). Udział w gojeniu tkanek i kancerogenezie. *Post. Biol. Kom.* 2011, **38**, 597–612.
3. Eming S., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A.: Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin. Cell Dev Biol* 2009, **20**, 517–527.
4. S. Kruś, E. Skrzypek-Fakhoury (red.): *Patomorfologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1996.
5. Wang J., Jiao H., Stewart T., Lyons M., Shankowsky H., Scot P., Tredget E.: Accelerated wound healing in leukocyte-specific protein 1-deficient mouse is associated with increased infiltration of leukocytes and fibrocytes. *J Leuk Biol.* 2007, **82**, 1554–1563.
6. Dovi J., Szpadelska A., DiPietro L.: Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury? *Thromb Haemost.* 2004, **92**, 275–280.
7. Krafts K.: Tissue repair. *Organogenesis* 2010, **6**, 225–233.
8. Wang N., Liang H., Zen K.: Molecular mechanisms that influence the macrophage M1–M2 polarization balance. *Front Immunobiol* 2014, **5**, 1–9.
9. Hussien J., Koy M., Petzl W., Schubert H.-J.: Neutrophil degranulation differentially modulates phenotype and function of bovine monocyte subsets. *Innate Immunity* 2016, **22**, 124–137.
10. Nephi S.: Inflammation to Rebuild a Brain *Science* 338, 1303 (2012); DOI: 10.1126/science.1232331.
11. Novak M., Koh T.: Macrophage phenotypes during tissue repair *J. Leuk. Biol.* 2013, **93**, 875–881.
12. Nazimek K., Bryniarski K.: Aktywność biologiczna makrofagów w zdrowiu i chorobie *Postępy Hig Med Dosw* (online) 2012, **66**, 507–520.
13. Carlos S., Espia M., Serra M., Celada A., Lloberas J.: Macrophage Aging: A cellular and molecular review. *Immunobiology* 2005, **210**, 121–126.
14. Agier J., Efenberger M., Brzezińska-Błaszczak E. 2015. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2015, **40**, 225–235.
15. Sica A., Mantovani A.: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012, **122**, 787–795.
16. Kopeć-Szlęzak J.: Macrophages and their function in hematopoietic system. *J. Transf. Med.* 2014, **7**, 84–92.
17. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *Front Immunol* 2014; **6**: 1–13.
18. Das A., Sinha M., Datta S., Abas M., Chaffee S., Sen C.K., Roy S.: Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am. J. Pathol.* 2015, **185**, 2596–2606.
19. Novak M., Koh T.: Macrophage phenotypes during tissue repair. *J. Leukoc. Biol.* 2013, **93**, 875–881.
20. Noy R., Pollard J.W.: Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*. 2014, **41**, 49–61.
21. Sierra-Filardi E., Nieto C., Dominguez-Soto A. CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile. *J. Immunol.* 2014, **192**, 3858–3867.
22. Heusinkveld M., van der Burg S.H.: Identification and manipulation of TAM macrophages in human cancers. *J. Transl. Med.* 2011, **9**, 216–222.
23. Liu Y., Zou X., Chai Y., Yao Y.: Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2014, **10**, 520–530.
24. He H., Xu J., Warren C.M. i wsp.: Endothelial cells provide an instructive niche for the differentiation and functional polarization of M2-like macrophages. *Blood*. 2012, **120**, 3152–3162.
25. Yang L., Zhang Y.: Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J. Hematol. Oncol.* 2017, **10**:58. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0430-2>
26. Wójcik M., Wessely-Szponder J., Cichoż-Lach H., Celiński K., Bobowiec R.: In vitro proinflammatory polarization of macrophages isolated from hepatocarcinogenic stage in humans and rats. *In vivo* 2016, **30**, 853–862.
27. Mattoli S., Bellini A., Schmidt M.: The role of a human mesenchymal progenitor in wound healing and fibrotic diseases and implications for therapy. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2009, **4**, 266–280.
28. Blakaj A., Bucala R.: Fibrocytes in health and disease *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2012, **5** (suppl1)56.

Dr hab. Joanna Wessely-Szponder, prof. UP,
e-mail: joanna.wessely@up.lublin.pl

PROMOCJA!

ANALIZATOR NA DOBRY POCZĄTEK
już od 50% wartości

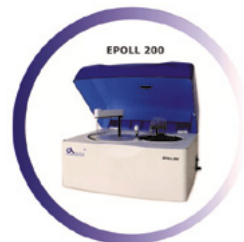
NAJWŹSZEJ KLASY
SPRZĘT DIAGNOSTYCZNY:



Hematologia



Biochemia sucha



Biochemia mokra



Immunochemia
(hormony)



Mocz