

Chemokiny jako ważne mediatory stanu zapalnego

Chemokines as important mediators of inflammation

STRESZCZENIE

Chemokiny są kluczem do zrozumienia faktu, jak organizm radzi sobie z czyhającymi na niego zagrożeniami. Te małe białka są istotne w aktywacji i migracji komórek układu odpornościowego do miejsc, w których toczy się proces zapalny. Chemokina aktywuje odpowiedź komórkową poprzez zwiążanie się do odpowiedniego dla siebie receptora chemokinowego. *In vivo* poszczególne receptory znajdują się na określonych komórkach, co pozwala na istotne modulowanie odpowiedzi komórkowej i aktywowanie tylko tych komórek, które mogą pomóc organizmowi w przywróceniu równowagi. Obecne w organizmie człowieka chemokiny należą do dwóch grup: chemokiny odpowiedzialne za utrzymanie homeostazy, których ekspresja jest konstytutywna, oraz chemokiny zapalne, pojawiające się w wyniku infekcji czy stanu zapalnego. Jakiegokolwiek nieprawidłowości w układzie chemokin prowadzić mogą do poważnych problemów zdrowotnych.

Od pewnego czasu trwają wzmożone badania nad chemokinami i receptorami chemokinowymi, co prowadzi do odkrywania nowych funkcji i potwierdzenia ich zaangażowania w rozwój chorób o podłożu zapalnym, autoimmunizacyjnym, wirusowym, nowotworowym. Ważne jest więc zrozumienie zagadnienia chemokin i zakresu ich działania w ludzkim organizmie. Dalsze badania pozwolą — być może — na odkrycie nowych możliwości leczenia pacjentów cierpiących na przewlekłe choroby zapalne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów czy łuszczyca (u których obserwuje się zaburzenia w układzie chemokin).

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 5, 251–262

słowa kluczowe: chemokiny, receptory chemokinowe, regulacja, chemotaksja, chemokiny w procesie zapalnym

ABSTRACT

Chemokines are the key to understanding how the organism copes with different dangers awaiting. These small proteins are important in the activation and migration of immune cells to dangerous sites. Chemokine activates cellular response by binding to the appropriate chemokine receptor. *In vitro* particular receptors are present on particular cells, which makes it possible to significantly modulate cellular response and to activate only these cells that can enable the organism to regain balance. Chemokines that are present

Izabella Henc, Ewa Bryl

Zakład Patologii i Reumatologii
Doświadczalnej

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Ewa Bryl, prof. nadzw. GUMed
Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk
e-mail: ebryl@gumed.edu.pl

in the human organism are divided into 2 groups: chemokines responsible for maintaining homeostasis, which have a constitutive expression and inflammatory chemokines which appear as a result of infection or the occurrence of inflammatory response. Any abnormalities in the chemokines system can lead to serious problems of the organism. For some time now intense studies have been carried out concerning chemokines and their receptors which lead to the discovery of their previously unknown functions and confirmation of their importance in various diseases connected with inflammatory response, autoimmunization, viral infection and cancer. Thus it is important to understand the topic of chemokines and the scope of their activity in the human organism. Further research of chemokines may lead to the discovery of new ways of treating patients suffering from various diseases such as chronic inflammatory diseases, in example RZS or psoriasis.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 5, 251–262

key words: chemokines, chemokine receptors, regulation, chemotaxis, chemokines in inflammation

WSTĘP

Chemokiny, czyli cytokiny chemotaktyczne, to bardzo ważna, duża grupa białek strukturalnie homologicznych do cytokin, które stymulują ruch leukocytów oraz kontrolują ich migrację z krwi do tkanek. Ta właściwość w odniesieniu do komórek wywołujących procesy zapalne decyduje o ich niepodważalnej roli w formowaniu ogniska zapalnego, a także wskazuje na udział w patogenezie wielu chorób [1, 2]. Po raz pierwszy termin „chemokiny” został użyty w 1992 r. podczas Trzeciego Sympozjum Cytokin Chemotaktycznych. Od tego czasu liczba odkrywanych cytokin chemotaktycznych stale rośnie, w związku z tym konieczne stało się usystematyzowanie wiedzy na ich temat. Zbyt ogólnikowe i historyczne stało się już rozumienie pod pojęciem „chemokina” tylko białka chemotaktycznego. Obecnie w organizmie człowieka wyodrębnia się chemokiny odpowiedzialne za utrzymanie homeostazy, których ekspresja jest konstytutywna, oraz chemokiny zapalne, pojawiające się w wyniku infekcji lub wystąpienia stanu zapalnego [3–5]. Nieustannie odkrywane są również ich nowe, kluczowe dla organizmu, możliwości i funkcje. Dotychczas dowiedziono, że chemokiny biorą udział między innymi w aktywacji molekuł adhezyjnych, regulacji angiogenezy, embriogenezy, organogenezy, a nawet apoptozy [6]. Mają swój

udział w rozwoju wielu chorób prozapalnych, autoimmunizacyjnych, w alergiach czy metastazie (ryc. 1). W przyszłości wiedza ta może dostarczyć nowych celów terapeutycznych.

BUDOWA I KLASYFIKACJA CHEMOKIN

Chemokiny są polipeptydami, składają się z od 66 do 111 aminokwasów i **wszystkie mają charakterystyczną, wysoce konserwowaną strukturę trzyczłonową, stabilizowaną wiązaniami dwusiarczkowymi pomiędzy cysteinami** [7]. W chemokinach można doszukać się dwóch lub czterech cystein, tworzących wspomniane wyżej wiązania dwusiarczkowe, występują one odpowiednio pomiędzy: Cys1–Cys3 i Cys2–Cys4 (Cys, cysteina). **Nazewnictwo chemokin tworzone jest poprzez dodanie do motywu grupy litery „L” (od ligand) i nadanie numeru (na przykład CXCL5), pozwala to na zachowanie porządku w nazewnictwie rodziny chemokin** [8]. Nowa nomenklatura obowiązuje od 1999 r. Wcześniej w publikacjach stosowano nazwy chemokin pochodzące głównie od komórek je wydzielających, na przykład MDC (*macrophage-derived chemokine*), czyli chemokina wydzielana przez makrofagi [9]. **Klasyfikacji chemokin dokonuje się ze względu na ich budowę, a nie funkcje** (ryc. 2).

Tym sposobem, na podstawie liczby i wzajemnej lokalizacji dwóch pierwszych cystein (przy końcu łańcucha aminowego), wyróżniono cztery grupy chemokin [10].

Podział wśród chemokin czterocysteinyowych przedstawia się następująco:

- dwie pierwsze cysteiny leżące obok siebie tworzą grupę CC;
- dwie cysteiny oddzielone jednym aminokwasem niekonserwowanym należą do grupy CXC (X, czyli aminokwas);
- dwie cysteiny oddzielone trzema aminokwasami niekonserwowanymi należą do grupy CX3C.

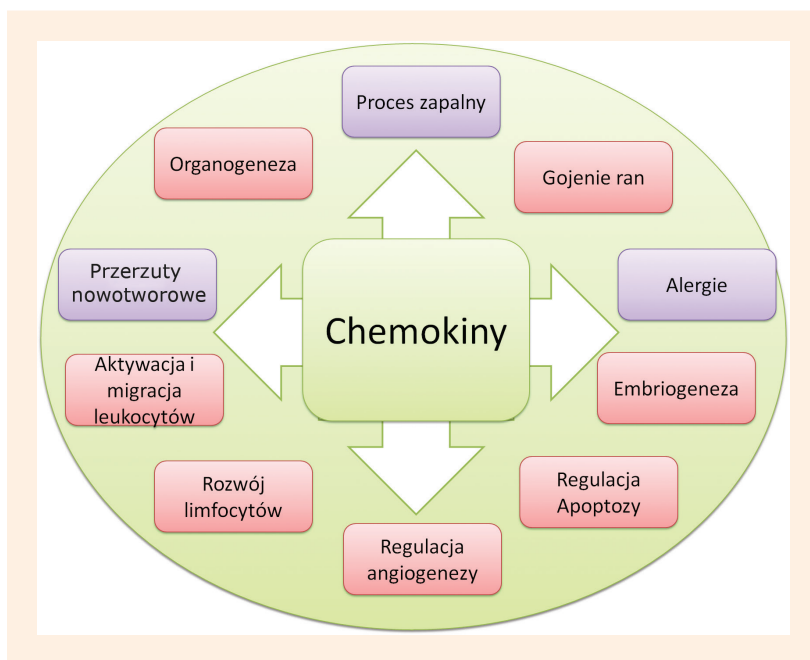
Wśród chemokin mających tylko dwie cysteiny:

- znajduje się grupa chemokin C, z dwiema cysteinami — odpowiednio — Cys1 oraz Cys4 względem omawianych grup.

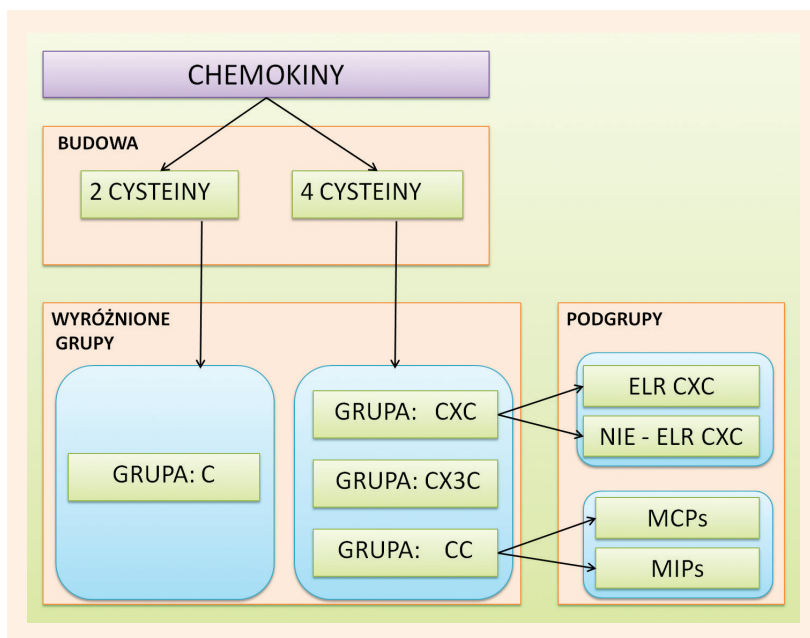
Istotne jest również to, że w grupach CC i CXC występują motywy, które mają znaczenie w funkcjonowaniu tych chemokin. W grupie CXC może występować motyw ELR zlokalizowany na N-końcu, poprzedzający pierwszą cysteinę, są to tak zwane ELR-CXC chemokiny. Motyw ELR to konserwowana sekwencja trzech następujących po sobie aminokwasów: kwas glutaminowy-leucyna-arginina (Glu-Leu-Arg). Poprzez motyw ELR, podgrupa ELR-CXC jest zdolna do aktywowania neutrofilii, łącząc się z receptorem CXCR2, i wykazuje zdolność do angiogenezy [12]. W podgrupie nie-ELR CXC, jedynie chemokina CXCL12 ma właściwości chemotaktyczne dla neutrofilii oraz angiogenetyczne, ale poprzez łączenie się z receptorem CXCR 4 [13]. W grupie CC wyróżnia się dwie podgrupy: MIPs (*macrophages inflammatory protein*; białko zapalne makrofagów) oraz MCPs (*monocyte chemotactic protein*; białkowy chemoatraktant monocytów), które są typowymi chemoatraktantami dla wskazanych grup, bez możliwości interakcji z neutrofilami [14].

RECEPTORY CHEMOKINOWE

Receptor chemokinowy aktywuje odpowiedź komórkową po związaniu się do niego odpo-



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie udziału chemokin i ich receptorów w procesach fizjologicznych i patologicznych. Procesy fizjologiczne zaznaczono kolorem zielonym, procesy patologiczne fioletowym



Rycina 2. Schemat podziału chemokin na grupy i podgrupy

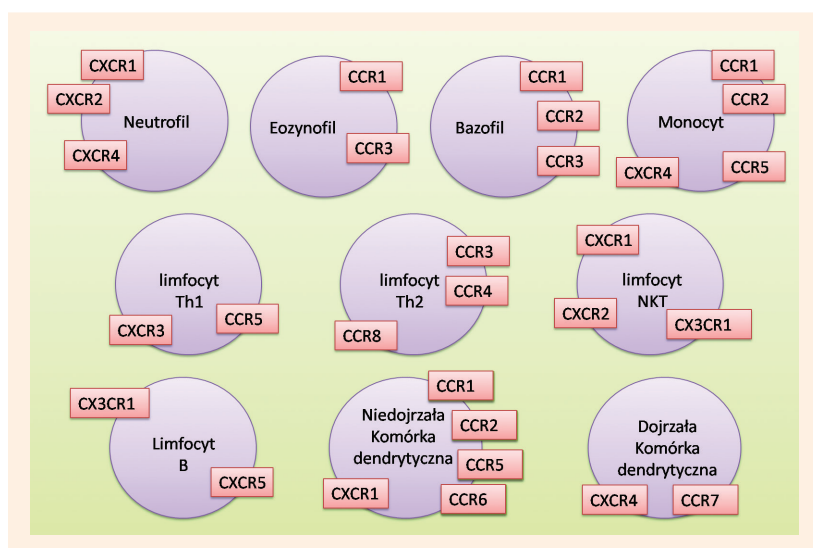
wiedniej chemokiny. Nazewnictwo receptorów chemokinowych jest tworzone adekwatnie do ligandów. Podaje się motyw grupy, z którą oddziałuje receptor (CC CXC CX3C) dodaje literę „R” (od słowa *receptor*) oraz numer według porządku odkrycia (na przykład CCR1) [8]. Wy-

jątkiem jest grupa „C”, w której nazewnictwo dla receptora ustala się według wzoru: XCR1. W tym przypadku dodanie „X” było konieczne, by odróżnić receptor chemokinowy od receptora CR1, który jest receptorem błonowym dla składników dopełniacza. Konsekwentnie, w grupie C, ligandy dla receptora chemokinowego XCR1 nazwane zostały XCL1 oraz XCL2. Ekspresja receptora na powierzchni komórki może być stała bądź receptor może być ujawniany na powierzchni komórki po jej aktywowaniu [2]. Chemokiny CCL i CXCL są wydzielane przez monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne płytki krwi, fibroblasty, granulocyty, komórki nabłonkowe. Chemokinę XCL wytwarzają komórki NK (*natural killer*).

In vivo poszczególne receptory znajdują się na określonych komórkach, pozwala to na modulowanie odpowiedzi komórkowej i aktywowanie tylko tych komórek, które mogą pomóc organizmowi w przywróceniu homeostazy. Neutrofile, biorące udział w odpowiedzi przeciwbakteryjnej, mają receptory CXCR1 oraz CXCR2. Monocyty, eozynofile oraz bazofile mogą mieć na swojej powierzchni te same receptory (identyczne dla wszystkich trzech grup komórek) i swoiste tylko dla

siebie [2]. Na limfocytach T występują receptory dla chemokin z grupy CXCR i CCR, ich stan zależy od stymulacji antygenami. Ekspresję receptorów na limfocytach CD4+ należy przedstawić osobno w subpopulacjach Th1 i Th2 oraz mieć na uwadze ich status immunologiczny. Z fenotypem Th1 związane są receptory CCR5 oraz CXCR3, natomiast z Th2 CCR3, CCR4, CCR8. Wśród limfocytów T pamięci obecność lub brak receptora CCR7 pozwala wyróżnić dwie ich subpopulacje. Jedną z nich są centralne limfocyty pamięci (TCM), które mają na swej powierzchni receptor CCR7, mogą one wtórnie powracać do węzłów limfatycznych [15]. Natomiast komórki efektorowe pamięci, które produkują IL-4 i IFN- γ oraz mogą magazynować perforinę, nie mają receptora CCR7. Na limfocytach B odnaleźć można receptor CXCR5, natomiast niedojrzałe komórki dendrytyczne wykazują na swej powierzchni ekspresję receptorów dla chemokin prozapalnych: CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1. Gdy komórki dendrytyczne dojrzewają następuje spadek liczby receptorów zapalnych na korzyść receptorów dla chemokin konstytutywnych: CCR7, CXCR4 [2]. Ekspresję receptorów chemokinowych na wybranych komórkach zobrazowano na rycinie 3.

Receptory chemokin należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCRs, G protein coupled receptors) do receptorów klasy A [nazywana również klasą podobnych do rodopsyny (*rhodopsin like*)]. Receptory te zbudowane są z przezbłonowej siedmiohelikalnej struktury związanej z białkiem G [18]. Związanie się chemokiny z receptorem powoduje aktywację — związanego z receptorem — białka G. Białko to aktywuje fosfolipazę C, która z kolei rozcina enzymatycznie dwufosforan fosfatydyloinozytolu (PIP₂), tworząc trójfosforan inozytolu (IP₃) oraz diacyloglicerol (DAG, diacyloglicerol). IP₃ wywołuje wzrost poziomu wapnia w komórce przez uwolnienie go z siateczki śródplazmatycznej i napływ z zewnątrz. Wzrost stężenia wapnia jest nie-



Rycina 3. Przedstawienie odkrytych najważniejszych receptorów na wybranych komórkach układu odpornościowego. Rycina stworzona na podstawie artykułów [2, 16, 17]

zbędny do działania w komórce kurczliwych elementów cytoskieletu, umożliwiającym jej ruch. Leukocyty poruszają się dzięki wysuwającym pseudopodiom, które zakotwiczą się w macierzy pozakomórkowej i przeciągają komórkę w odpowiednim kierunku. Z kolei wydzielony DAG powoduje degranulację i wydzielanie enzymów lizosomalnych, a razem z wapniem bierze udział w produkcji metabolitów kwasu arachidonowego. Wzrost wapnia powoduje w komórce także promocję cząsteczek adhezyjnych (na przykład integryn) i ich powinowactwa do ligandów (ryc. 4) [19].

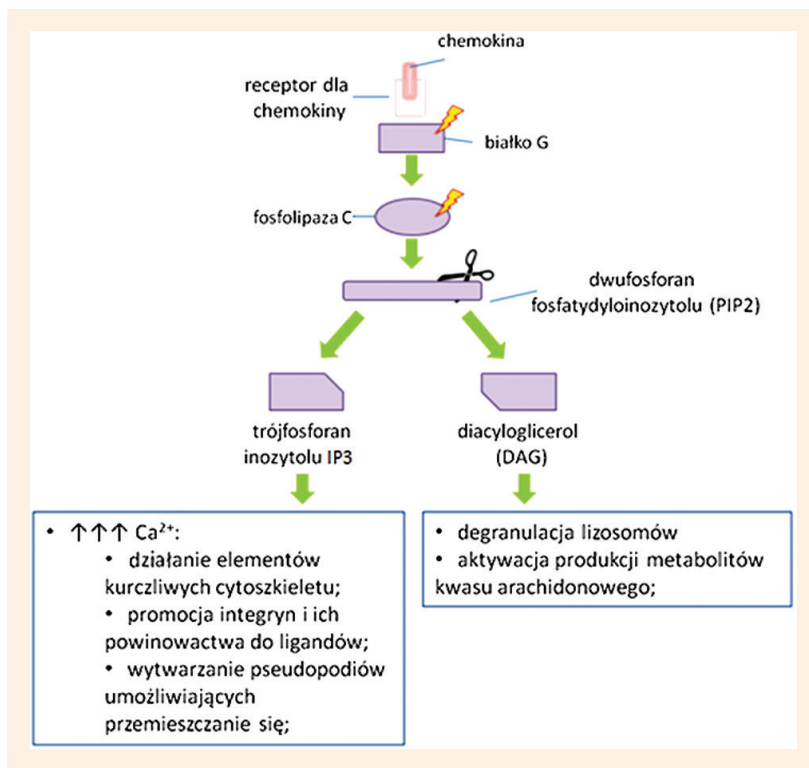
Na poziomie komórkowym działanie chemokin w układzie odpornościowym jest determinowane przez różną ekspresję receptorów na powierzchni komórek linii mieloidalnej i limfoidalnej, w czego wyniku może dochodzić do chemotaksji. Jeden receptor nie łączy się tylko z jedną przypisaną sobie chemokina. **Receptor może rozpoznawać większą liczbę chemokin, a jeden ligand może wiązać się z kilkoma receptorami.** Istnieje jednak warunek pochodzenia — zawsze są one z tej samej grupy (ryc. 5) [2].

Ta złożona sieć powiązań może okazać się zgubna w przypadku prób terapeutycznych (blokowanie chemokin czy receptora). Należy mieć na uwadze, że zablokowanie tylko jednego ligandu czy jednego receptora może nie przynieść spodziewanych efektów [1].

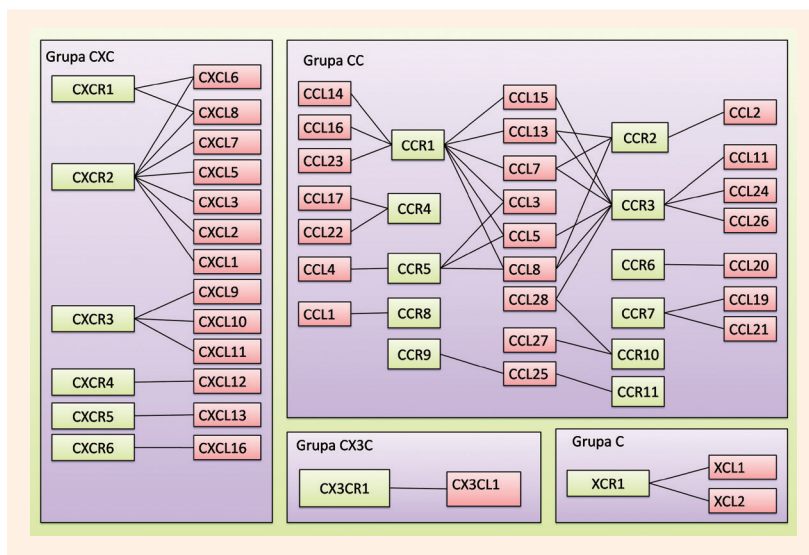
REGULACJA CHEMOKIN

Ekspresja chemokin i ich receptorów może być pozytywnie lub negatywnie regulowana na poziomie transkrypcji przez różnorodne czynniki, włączając cytokiny prozapalne, niedotlenienie, wirusy, produkty bakteryjne, komórki adhezyjne, stres, obce antygeny, kostymulację limfocytów T i inne [20]. Cytokiny prozapalne IL-1, IL-15, TNF wpływają na wydzielanie wielu chemokin prozapalnych należących do odpowiedzi wrodzonej, na przykład CXCL8.

Interferony, glikokortykosteroidy, cytokiny przeciwzapalne, na przykład IL-10, mogą hamować ekspresję genów chemokin zapalnych.



Rycina 4. Schemat zachodzących reakcji po związaniu się chemokiny z receptorem



Rycina 5. Przedstawienie sieci oddziaływań ludzkich chemokin z receptorami chemokinowymi w poszczególnych grupach

W tkankach chemokiny mogą wiązać się do glikozaminoglikanów, występujących na powierzchni komórki lub w macierzy pozakomórkowej. **Glikozaminoglikany po związaniu z chemokina nie przekazują sygnału. Takie unieruchomienie chemokin wywołuje powstanie bardzo ważnego**

lokalnego gradientu, który przyciąga leukocyty [21]. Odkryto, że funkcja chemokin może być też zupełnie wygaszana poprzez łączenie się ich z występującymi w ludzkim organizmie: antygenem Duffy (*Duffy antigen/receptor for chemokines*), białkiem D6 oraz białkiem CCX-CKR. Są to białka spokrewnione z GPCR, wykazują jednak pewne zmiany w sekwencji i nie mogą być sprzężone z białkami G. Ze względu na swoją budowę nie mogą przewodzić transdukcji sygnału i nie powodują zmian w stężeniu wapnia, dlatego nazwane zostały cichymi receptorami. Ich funkcją jest wyłapywanie chemokin w danym obszarze organizmu i hamowanie ich funkcji biologicznej, na przykład ograniczenie rozwoju stanu zapalnego. Najsłabiej poznanym spośród nich pozostaje CCX-CKR, wiadomo jednak, że ten hamuje wyłącznie chemokiny homeostaticzne [22].

CHEMOKINY W PROCESIE ZAPALNYM

Chemokiny możemy podzielić na konstytutywne, zwane limfoidalnymi, oraz indukowalne, pojawiające się w procesie zapalnym (tab. 1). Chemokiny konstytutywne są wydzielane w zdefiniowanych obszarach tkanek limfoidalnych (szpik, grasicca), gdzie są odpowiedzialne za podstawowe procesy migracji i rozwój komórek układu odpornościowego. Chemokiny prozapalne natomiast są wydzielane przez różne tkanki i leukocyty w odpowiedzi na toksyny i pojawiające się cytokiny prozapalne (na przykład IL-1, TNF- α , IFN- γ). **Chemokiny mogą pojawiać się na śródbłonku po zadziałaniu cytokin prozapalnych, lecz również mogą zostać przetransportowane bezpośrednio z miejsca występowania patogenu.** Rolą chemokin jest obrona organizmu poprzez przyciąganie leukocytów do miejsc stwarzających zagrożenie (na przykład infekcja, obcy antygen, patogen itd.). **Określone chemokiny powodują rekrutację poszczególnych populacji komórkowych do ogniska zapalnego.** Aby dotrzeć do miejsca zapalenia lub urazu, krążące leukocyty muszą wyjść z krwiobiegu i przedostać się do śródbłonka. Leukocyty przyczepiają się

do szczytowej powierzchni śródbłonka żyłek pozawłosowatych, gdzie naprężenie jest stosunkowo niskie. Pierwszym etapem procesu rekrutacji leukocytów do miejsca zapalenia jest wytworzenie przelotnej interakcji z selektyunami, powoduje to spowolniony walcowaty ruch. Powolna prędkość toczenia się leukocytów, wymuszona przez selektyny, zwiększa szansę spotkania chemokin, które są prezentowane na koniuszkach powierzchni śródbłonka przez glikozaminoglikany. Gdy dojdzie do spotkania, chemokiny wiążą się z odpowiednimi dla siebie receptorami chemokinowymi i prowadzą do zmian właściwości integryn na powierzchni leukocytów. Wtedy integryny te mogą łączyć się z białkami adhezyjnymi (takimi jak na przykład ICAM-1, VCAM-1), liczba niektórych zwiększa się na powierzchni komórek śródbłonka przez wpływ cytokin prozapalnych. Ułatwia to zajęcie diapedezy — przenikania komórki przez śródbłonek naczyń (ryc. 6). Następnie, poprzez gradient stężeń chemokin, leukocyt trafia do miejsca zapalenia. Każdy z leukocytów, który dotrze do celu, jest utrzymywany do czasu, aż zostanie wyeliminowane zagrożenie. Zwykle reakcje te nie prowadzą do uszkodzeń śródbłonka i otaczających tkanek organizmu. Czasami jednak zdarzają się takie sytuacje, szczególnie kiedy wystąpi ostre lub przewlekłe zapalenie [23].

CHEMOKINY W CHOROBAH ZAPALNYCH

Dotychczasowa obszerna literatura wskazuje na korelację pomiędzy obecnością chemokin i występowaniem różnych jednostek chorobowych, lecz silne dowody, że dane chemokiny bądź ich receptory biorą bezpośredni udział w patogenezie udało się potwierdzić na razie w niektórych przypadkach chorób. Jak można się domyślić chemokiny odgrywają znaczącą rolę w patogenezie zapalenia, jak również w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym.

■ Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), jest przewlekłą chorobą zapalną tkanki łącz-

Tabela 1

Zestawienie dotychczasowych znanych chemokin wraz ze starą nomenklaturą i podziałem na chemokiny konstytutywne i prozapalne. Rolę immunologiczną opisano za pomocą bazy danych GenomeNet (www.genome.jp) oraz [29]

Chemokina	k (konstytutywna i indukowalna; prozapalna)	Starsza nomenklatura	Rola immunologiczna
Grupa CXC			
CXCL1 (ELR+)	i	GRO α , MGSA	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL2 (ELR+)	i	GRO β , MIP-2 α	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL3 (ELR+)	i	GRO δ , MIP-2 β	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL4 (ELR-)	i	PF-4	Prokoagulant, chemoatraktant dla wielu typów komórek, inhibitor angiogenezy, hematopoezy i funkcjonalności limfocytów T
CXCL5 (ELR+)	i	ENA-78	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL6 (ELR+)	i	GCP-2	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL7 (ELR+)	i	NAP2	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL8 (ELR+)	i	IL-8	Chemoatraktant neutrofilii
CXCL9 (ELR-)	i	Mig	Chemoatraktant limfocytów T
CXCL10	i	IP-10	Stymulacja monocytów, komórki NK, migracja limfocytów T, modulacja ekspresji cząsteczek adhezyjnych
CXCL11	i	I-Tac	Chemoatraktant dla aktywowanych limfocytów T
CXCL12	k	SDF-1 α , SDF-1 β	Chemoatraktant limfocytów, mielopoeza, migracja i adhezja komórek macierzystych w niszach szpikowych, limfopoeza komórek B, angiogeneza
CXCL13	k	BCA-1, BLC	Chemoatraktant limfocytów B, kontrola organizacji komórek B w tkankach limfoidalnych
CXCL14	i/k	Brak, BMAC	Chemoatraktant makrofagów
CXCL15 (ELR+)	Występuje tylko u myszy		
CXCL16 (ELR-)	k	SR-PSOX, Sexckine	Prowadzą komórki T i komórki dendrytyczne do śledziony
Grupa CC			
CCL1	i	I-309	Chemoatraktant monocytów, lecz nie neutrofilii
CCL2	i	MCP-1	Chemoatraktant monocytów i bazofili, lecz nie neutrofilii i eozynofili. Wykazano ich udział w patogenezie chorób charakteryzujących się naciekami monocytów, takich jak łuszczycowe, reumatoidalne zapalenie stawów oraz miażdżyca
CCL3	i	MIP-1 α , LD78	Różnicowanie komórek CD4+
CCL4	i	MIP-1 β	Chemoatraktant dla komórek NK, monocytów
CCL5	i	RANTES	Chemoatraktant dla monocytów, komórek pamięci, limfocytów T pomocniczych i eozynofili. Prowadzi do uwolnienia histaminy z bazofili i aktywowania eozynofili
CCL6	i	Występuje tylko u myszy	
CCL7	i	MCP-3	Chemoatraktant makrofagów podczas zapalenia, metastaza
CCL8	i	MCP-2	Chemoatraktant monocytów, limfocytów, bazofili, i eozynofili. Rekrutacja leukocytów do miejsca zapalenia
CCL9	i	Występuje tylko u myszy	
CCL10	Występuje tylko u myszy		
CCL11	i	Eotaksyna	Chemoatraktant eozynofili, lecz nie jednojądrzastych komórek czy neutrofilii. Zakłada się udział tych zaktywowanych, specyficznych eozynofili w chorobach zapalnych, takich jak atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, astma i zakażenia pasożytnicze
CCL12	i	Występuje tylko u myszy	
CCL13	i	MCP-4	Chemoatraktant monocytów limfocytów, bazofili i eozynofili, ale nie neutrofilii. Te chemokiny odgrywają rolę w akumulacji leukocytów podczas zapalenia. Mogą również uczestniczyć w rekrutacji monocytów do ściany naczynia w miażdżyce

cd. →

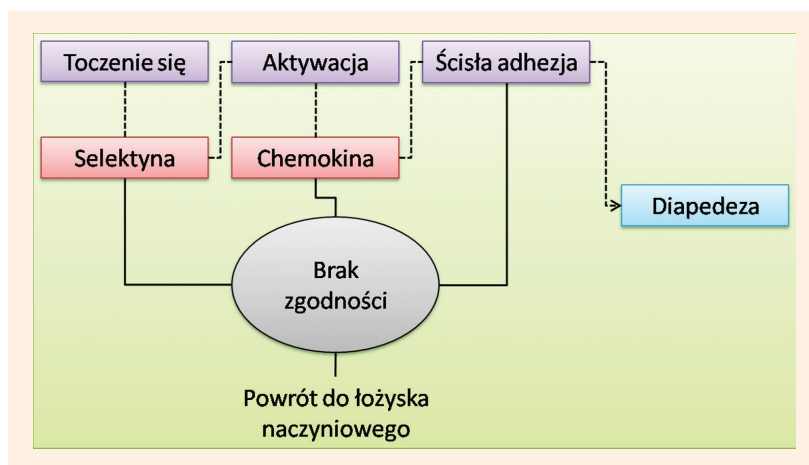
Tabela 1

cd.

Chemokina	k (konstitutywna) i (indukowalna; prozapalna)	Starsza nomenklatura	Rola immunologiczna
Grupa CC			
CCL14	k	HCC-1	Powoduje zmiany w stężeniu wewnątrzkomórkowego wapnia i uwalnianie enzymu z monocytów
CCL15	k	HCC-2, LKn-1, MIP-1b	Chemoatraktant limfocytów T i monocytów
CCL16	i/k	HCC-4, LEC	Chemoatraktant limfocytów T i monocytów, ale nie neutrofilii. Ta chemokina wykazuje również silną mielosupresyjną aktywność i hamuje rozrost komórek szpiku progenitorowych. Ponadto IL-10 nasila ekspresję genu kodującego hemokinę CCL16
CCL17	i	TARC	Chemoatraktant dla limfocytów T, ale nie monocytów czy granulocytów. Chemokina ta odgrywa ważną rolę w rozwoju komórek T w grasicy, a także w migracji i aktywacji dojrzałych limfocytów T
CCL18	k	PARC, DC-CK1	Chemoatraktant naiwnych komórek T CD4+ i CD8+, ale nie dla monocytów i granulocytów. Ta chemokina przyciąga naiwne limfocyty T w kierunku komórek dendrytycznych i aktywuje makrofagi w węzłach chłonnych. Może odgrywać rolę zarówno w odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej
CCL19	k	ELC, MIP-3B, exodus3	Rola w normalnej recyrkulacji limfocytów i ich naprowadzania. Również odgrywa ważną rolę w migracji limfocytów T w grasicy, migracji limfocytów T i limfocytów B do drugorzędowych narządów limfoidalnych
CCL20	k	LARC, MIP-3a, exodus1	Chemoatraktant komórek z receptorem CCR6, w tym limfocytów Th17, komórek Langerhansa. Jest związana z patogenezą łuszczycy
CCL21	k	SLC, 6CKine, exodus2	Chemoatraktant in vitro dla tymocytów i aktywowanych limfocytów T, ale nie dla komórek B, makrofagów, granulocytów. Chemokina ta może również odgrywać pośrednio rolę w naprowadzaniu limfocytów do wtórnych narządów limfoidalnych
CCL22	i/k	MDC	Chemoatraktant monocytów, komórek dendrytycznych, komórek NK i aktywowanych limfocytów T, ale nie neutrofilii, eozynofili i spoczynkowych limfocytów T. Chemokina ta może odgrywać rolę w migracji aktywowanych limfocytów T do miejsc zapalnych
CCL23	k	MPIF-1, ckb8	Chemoatraktant spoczynkowych limfocytów T i monocytów, w mniejszym stopniu neutrofilii, nie wpływa na aktywowane limfocyty T
CCL24	i	MPIF-2, ckb6	Chemoatraktant spoczynkowych i aktywowanych limfocytów T
CCL25	k	TECK	Chemoatraktant komórek dendrytycznych, aktywowanych makrofagów, tymocytów. Chemokina nie jest aktywna wobec obwodowych limfocytów krwi i krwinek białych obojętnochłonnych
CCL26	i	Eotaksyna3, MIP-4	Chemoatraktant eozynofili i bazofili. Może przyczyniać się do akumulacji eozynofili w chorobach atopowych
CCL27	k	Eskina	Wspomaga proces rekrutacji do skóry limfocytów T efektorowych oraz limfocytów T pamięci
CCL28	i/k		Chemoatraktant dla spoczynkowych limfocytów CD4+ i CD8+ oraz eozynofili
Grupa CX3C			
CX3CL1	i/k	Fraktalkina	Migracja komórek NK, monocytów, makrofagów i limfocytów CD8+ i CD4+; neuroprotekcja
Grupa C			
XCL1	i	Limfotaktyna α , SCM-1 α	Chemoatraktant limfocytów T
XCL2	i	Limfotaktyna β , SCM-1 β	Chemoatraktant limfocytów T

nej, o nieznanym patogenezie, prowadzącą do uszkodzenia stawów. Jest to choroba o podłożu autoimmunologicznym, gdzie mamy do czynienia z pobudzeniem układu odpornościowego. Skutkiem tego jest toczący się proces zapalny w błonie maziowej stawów. U pacjentów zaobserwowano między innymi zmiany w ekspresji chemokin i ich receptorów. Na skutek istniejącego stanu zapalnego dochodzi do nagromadzenia się komórek układu odpornościowego w jednym miejscu, co prowadzi do zwiększenia poziomu indukowalnych chemokin. Chemokiny te wywierają aktywność chemotaktyczną w kierunku neutrofilii, limfocytów i monocytów. Wiele z tych chemokin jest również zaangażowana w procesy angiogenezy występujące w przebiegu RZS [24].

W obszernym przeglądowym artykule z 2010 r. Szekanecz i wsp. krok po kroku przedstawiają istotne zagadnienia dotyczące roli chemokin w patogenezie RZS, poniżej przedstawiono tylko niektóre z nich. **Najważniejszymi chemokinami indukowanymi, związanymi z występującym zapaleniem stawów, są: CXCL8, CXCL5 oraz CXCL1.** Właśnie one najobficiej występują w surowicach, płynach maziowych i tkankach stawowych u ludzi chorych. W błonie maziowej to właśnie makrofagi są głównymi komórkami wydzielającymi wspomniane wyżej chemokiny, jednak komórki osłonowe błony maziowej (*synovial lining cells*), fibroblasty i komórki śródbłonka mogą także uwalniać te chemokiny. Chemokina CXCL1 zwiększa w RZS odkładanie kolagenu przez fibroblasty i powoduje włóknienie. Włóknienie poprzez stymulację proliferacji fibroblastów błony maziowej i macierzy pozakomórkowej powoduje również obecna w próbkach surowicy i błony maziowej osób chorych chemokina CXCL7 (produkowana przez płytki krwi). **Z grupy chemokin CC u chorych na RZS występują w surowicy i maziówkach zwiększone liczby chemokin: CCL2, CCL3, CCL5.** CCL2 indukuje zarówno proliferację osteoblastów, jak i różnicowanie osteoklastów. Co więcej odkryto jej zwiększo-



Rycina 6. Zarys etapów migracji leukocytów do miejsca zapalenia. Przerywana linia wskazuje na pozytywnie pokonywane etapy procesu, prowadząc do diapedezy; w tym przypadku leukocyt ma odpowiednie receptory, które mogą wiązać się z selektynami, ma odpowiedni receptor dla występującej na glikozaminoglikanie chemokiny, oraz ma receptory dla integrzyn, z którymi łączy się na śródbłonku

ną ekspresję w podchrząstce kości (*subchondral bone*) u pacjentów z RZS. **W surowicy pacjentów rejestruje się ponadto zwiększony poziom CCL18, który koreluje z aktywnością choroby.** CCL18 ułatwia przyciąganie limfocytów T przez komórkę prezentującą antygen. CCL20 ligand dla receptora CCR6 jest chemoatraktantem dla monocytów i limfocytów. Fibroblasty u pacjentów produkują tę chemokinę w odpowiedzi na TNF- α , IL-1, IL-17 i IL-18. CCL18 jest zaangażowana w rekrutację w błonie maziowej produkujących IL-17, CCR6 pozytywnych komórek Th17. Jedną z chemokin — CX3CL1 (fraktalkina) i jej receptor CX3CR1 w RZS, podobnie jak i w miażdżycy, biorą udział w procesach angiogenezy. Ekspresja CX3CR1 na limfocytach CD4+ CD28 koreluje z uszkodzeniem naczyń w tej jednostce chorobowej. Należy pamiętać, że w RZS dochodzi do procesów neowaskularyzacji, przyczyną jest brak równowagi pomiędzy angiogennymi i angiostatycznymi mediatorami.

Jak już wspomniano, kilka chemokin i ich receptorów może wspierać lub tłumić angiogenezę w błonie maziowej. Ogólnie, chemokiny CXC zawierające motyw ELR (Glu-Leu-Arg) wykazują zdolność do angiogenezy, podczas gdy chemokiny, którym brakuje tej sekwencji, są raczej

angiostatyczne. Wśród ELR+ chemokin CXC chemotaktycznych dla komórek śródłonka o właściwościach angiogenezy błony maziowej są: CXCL8, CXCL5, CXCL1 CXCL7. Znacznie mniej dostępnych informacji dotyczy roli chemokin CC w angiogenezie błony maziowej. Na przykład CCL2 indukuje chemotaksję komórek śródłonka i formowanie się kapilar poprzez oddziaływanie z receptorem CCR2. W przeciwieństwie do nich działa na przykład CCL21 — chemokina homeostatyczna, hamująca promocję guza i angiogenezę. **Pośród receptorów na uwagę zasługują: CXCR1, CXCR2, CXCR3, CCR1, CCR5, ponieważ są obficie wyrażane w RZS. Receptory poprzez wyżej opisane ligandy wywierają zapalny i angiogeny wpływ w tej chorobie.** CXCR2 spełnia ważną rolę w angiogenezie. CXCR3, który wiąże się z chemokinami CXCL9 oraz CXCL10 może być również pośrednio zamieszany w procesy angiogenezy [25].

■ Łuszczyca

Łuszczyca należy do chorób zapalnych i proliferacyjnych skóry. Częstość występowania szacuje się na około 2% populacji. Najczęściej dotyka ludzi o rasie białej, najrzadziej obserwuje się ją w rasie azjatyckiej [26]. Dokładna przyczyna wystąpienia choroby nie jest znana. Łuszczyca to choroba wieloczynnikowa, gdzie zarówno czynniki genetycznie, jak i środowiskowe (stres, alkohol, palenie tytoniu, leki, infekcje) wpływają na jej wystąpienie. Łuszczyca to choroba z zaburzeniem proliferacji i różnicowania się **keratynocytów z T-komórkowym zapaleniem skóry. Dochodzi do nacieku zapalnego spowodowanego limfocytami T, ponad 90% zawiera receptor CCR10, z którym łączy się chemokina CCL27. Wykazano również, że u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem skóry dochodzi do wzrostu liczby chemokiny CXCL8, działającej jako chemoatraktant neutrofilii.** Ponieważ chemokiny prawdopodobnie odgrywają ważną rolę w rekrutacji limfocytów T i aktywacji łuszczycy, CCL27 i inne chemokiny,

zwłaszcza CCL20, zostały uznane jako możliwe cele terapeutyczne [27]. W chorobie tej należy szczególnie podkreślić rolę limfocytów Th1 (wyrażające receptor CXCR3) oraz (być może) jeszcze większą Th17 (wyrażające receptory CCR6 i CCR4) [28]. Limfocyty Th1, produkujące interferon gamma, uważa się za zasadnicze komórki, które aktywują w łuszczycy układ odpornościowy. Od niedawna równą, o ile nie większą, rolę patologiczną w łuszczycy przypisuje się komórkom Th17 produkującym cytokiny IL-17 oraz IL-22. Komórki Th17 różnicują się z komórek naiwnych pod wpływem następujących cytokin: TGF- β (przy odpowiednim jej stężeniu — zbyt wysokie lub niskie liczby hamują różnicowanie do Th17), IL-6, IL-21, IL-23. Spośród nich IL-23 to cytokina istotna dla utrzymania komórek Th17 i odgrywająca rolę w wielu procesach autoimmunologicznych: łuszczycy, RZS, autoimmunizacyjnym zapaleniu mózgu. W zdrowej ludzkiej skórze ekspresja konstytutywnej chemokiny CCL20 przez komórki śródłonka i keratynocyty naskórka jest na niskim poziomie. W łuszczycy obserwuje się wzrost liczby tej chemokiny w naskórku. Łączy się ona tylko z receptorem CCR6, również swoistym tylko dla niej. Zwiększenie produkcji tej chemokiny może odbywać się na skutek pojawienia się cytokin prozapalnych IL-1, TNF- α , IL-17, IFN- γ . Ścisła selektywność CCL20 do CCR6 może mieć krytyczne znaczenie w rekrutacji komórek wyrażających receptor CCR6 (Th17, komórki Langerhansa skóry), ze skóry właściwej do miejsca zapalnego zlokalizowanego w naskórku. Jak można zauważyć w łuszczycy wiele chemokin i receptorów chemokinowych jest potencjalnie zaangażowanych w rozwój, jak i utrzymywanie się tej choroby [28].

PODSUMOWANIE

Układ odpornościowy, w przeciwieństwie do innych układów, musi być elastyczny i zdolny do „ruchu”, by w pełni poradzić sobie z czyhającymi na niego niebezpieczeństwami. Badania nad chemokinami potwierdzają,

że to właśnie te małe białka mają zdolność precyzyjnego doprowadzenia odpowiednich komórek do tkanek zagrożonych (chemokiny indukowalne), a w niektórych przypadkach, na przykład przy rozwoju limfocytów T, do opuszczenia danych narządów bądź powrotu do nich — limfocyty T pamięci wracające do grasicy (chemokiny konstytutywne).

Od pewnego czasu trwają wzmożone badania nad chemokinami i ich receptorami, ponieważ przynoszą informacje o nowych

funkcjach i zaangażowanie w różne choroby, na przykład prozapalne, autoimmunizacyjne, wirusowe, nowotworowe, co stawia przed nauką możliwość odkryć, być może skutecznych ścieżek dla interwencji terapeutycznej. Nowe leki, działające poprzez blokadę receptorów bądź wybranych chemokin, mogą modyfikować aktywność chorób, zmniejszać lub eliminować objawy. Ważne jest więc zrozumienie istoty zagadnienia chemokin i zakresu ich działalności w ludzkim organizmie.

PIŚMIENNICTWO

1. Wasniowska K. Chemokines — perspectives for using agents that block their action in therapy. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)* 2004; 58: 37–46.
2. Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine. *J. Intern. Med.* 2001; 250: 91–104.
3. Campbell D.J., Kim C.H., Butcher E.C. Chemokines in the systemic organization of immunity. *Immunol. Rev.* 2003; 195: 58–71.
4. Luster A.D. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14: 129–135.
5. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol. Today* 1999; 20: 254–257.
6. Grayson M.H., Holtzman M.J. Chemokine signaling regulates apoptosis as well as immune cell traffic in host defense. *Cell Cycle* 2006; 5: 380–383.
7. Clore G.M., Gronenborn A.M. 3-dimensional structures of alpha-chemokines and beta-chemokines. *Faseb J.* 1995; 9: 57–62.
8. Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121–127.
9. Kopeć-Szłęczak J., Woźniak J. Znaczenie receptora CXCR4 (CD184) w układzie krwiotwórczym. The role of receptor CXCR4 (CD184) in hematopoietic system. *Acta Haematologica Polonica* 2006: 475–83.
10. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 217–143.
11. Gangur V., Birmingham N.P., Thanavorakul S. Chemokines in health and disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2002; 86: 127–136.
12. Clarklewis I., Kim K.S., Rajarathnam K. i wsp. Structure-activity-relationships of chemokines. *J. Leukoc. Biol.* 1995; 57: 703–711.
13. Salcedo R., Oppenheim J.J. Role of chemokines in angiogenesis: CXCL12/SDF-1 and CXCR4 interaction, a key regulator of endothelial cell responses. *Microcirculation* 2003; 10: 359–370.
14. Van Coillie E., Van Damme J., Opdenakker G. The MCP eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 1999; 10: 61–86.
15. Song K.M., Rabin R.L., Hill B.J. i wsp. Characterization of subsets of CD4(+) memory T cells reveals early branched pathways of T cell differentiation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102: 7916–7921.
16. Bernardini G., Gismondi A., Santoni A. Chemokines and NK cells: regulators of development, trafficking and functions. *Immunol. Lett.* 2012; 145: 39–46.
17. Ajuebor M.N., Swain M.G., Perretti M. Chemokines as novel therapeutic targets in inflammatory diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 63: 1191–1196.
18. Bielecki B., Głabiński A. Udział chemokin i ich receptorów w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Aktual. Neurol.* 2007; 7: 223–31.
19. Premack B.A., Schall T.J. Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection. *Nat. Med.* 1996; 2: 1174–1178.
20. Paul W.E. Chemokines. *Fundamental Immunology*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2008; 805–833.
21. Middleton J., Patterson A.M., Gardner L. i wsp. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood* 2002; 100: 3853–3860.
22. Grodecka M., Wasniowska K. Interceptors: „silent” chemokine receptors. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)* 2007; 61: 231–239.
23. Murdoch C., Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000; 95: 3032–3043.
24. Szekanecz Z., Kim J., Koch A.E. Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Semin. Immunol.* 2003; 15: 15–21.
25. Szekanecz Z., Vegvari A., Szabo Z. i wsp. Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front. Biosci. (Scholar edition)* 2010; 2: 153–67.
26. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26: 314–20.
27. Homey B., Meller S. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris. *Clin. Dermatol.* 2008; 26: 539–545.
28. Mabuchi T., Chang T.W., Quinter S. i wsp. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2012; 65: 4–11.
29. Owłasiuk P., Zajkowska M., Pietruczuk M. i wsp. Fraktalkina — budowa, właściwości i biologiczna rola. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2009: 253–257

