

Patomorfologia zmian kumulacyjnych i rozrostowych nienowotworowych w substancji międzykomórkowej

JANUSZ A. MADEJ

Katedra Anatomii Patologicznej, Patofizjologii, Mikrobiologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Madej J. A.

Pathomorphology of cumulative and proliferative nonneoplastic lesions in extracellular matrix

Summary

The study discusses the role of extracellular matrix (ECM) in the pathology of cumulative or storage diseases and in proliferative nonneoplastic lesions. The latter include keloid, nodular fasciitis, generalised fibromatosis and gingival elephantiasis (fibrous hyperplasia of the gums). ECM also occurs at the sites where various substances released by the injured cells cumulate. The lesions result from degeneration (degeneration reflecting disturbed protein turnover, calcareous degeneration, mucoid degeneration, carbohydrate thesauruses and degeneration reflecting disturbed turnover of purines), disturbed circulation (oedema, thrombosis) and necrosis.

Keywords: extracellular matrix, cumulative lesions, proliferative nonneoplastic lesions

Substancja międzykomórkowa (*substantia intercellularis*), czyli macierz pozakomórkowa (ECM – extracellular matrix), zbudowana jest z istoty podstawowej, włókien łącznotkankowych i naczyń krwionośnych. Wśród włókien obecne są włókna kolagenowe (18 typów), siateczkowe, sprężyste, oksytalony i elainony, zaś istota podstawowa zbudowana jest z 9 glikozaminoglikanów (GAG), proteoglikanów (makrocząsteczki białkowe i GAG) i glikoprotein (fibronektyna, laminina, osteopondyna) (10). W ECM krąży płyn tkankowy między krwią a komórkami i odwrotnie, zawierający substancje odżywcze i metabolity. Macierz pozakomórkowa działa również jako filtr (sito molekularne) zatrzymujący szkodliwe cząsteczki, a także stanowi mikrośrodowisko i rusztowanie dla komórek (4). Ponadto ECM „współpracuje” z cząsteczkami adhezyjnymi błon komórki (CAM – cell adhesion molecule), tj. selektynami, kadherynami, IgCAM i innymi, nie tylko w procesach fizjologicznych (wpływ na cytoskielet i funkcje komórek, np. transdukcję sygnałów, migrację i wzrost komórek), ale także patologicznych, np. w powstawaniu nowotworów, zwłaszcza w przerzutowaniu (2, 5, 11). Tak więc ECM, będąca drugim składnikiem tkanek poza komórkami, ma istotne znaczenie funkcjonalno-morfologiczne dla organizmu, ale jej rola w patologii, w porównaniu z komórkami, z reguły schodzi na drugi plan.

Celem opracowania było wyeksponowanie roli ECM w patologii zmian kumulacyjnych, czyli „spichrzeniowych” (*metamorphoses s. thesaurysmoses extracellu-*

lares) i zmian rozrostowych nienowotworowych (*metamorphoses progressivae non neoplasticarum*) w ustroju.

Zmiany kumulacyjne w ECM

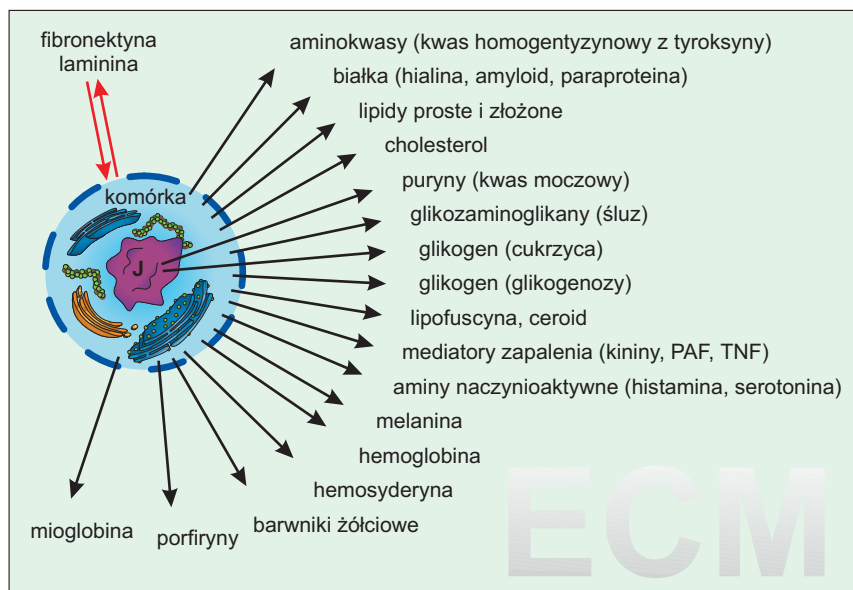
Zwyrodnienia białkowe (*degenerationes albuminosae*). Białka, których pojedyncza komórka może wyprodukować do 30 000 różnych typów, są polipeptydami o znanej sekwencji aminokwasów (struktura I-rzędowa), mogących tworzyć helisę (struktura II-rzędowa) i układać się w figury przestrzenne, dając np. alfa-helisę lub beta-kartkę (struktura III-rzędowa). Na fałdowanie się białek mają wpływ chaperony, czyli białka opiekuńcze, które syntetyzowane są konstytutywnie lub po indukcji, np. białka stresowe (heat shock proteins) (12). Nieprawidłowe związanie białek prowadzi do nasilenia procesów katabolicznych w proteasomach komórki przy udziale układu ubikwitynowego (12). Tak więc ubikwitynacja to sygnał do rozpoznania białek, które mają być zdegradowane przez proteasomy.

Przykładem zaburzenia transportu i wydzielania białek u dzieci jest wrodzony brak alfa₁ antytrypsyny, tj. glikoproteiny, dawniej zwanej antytrypsyną, która powoduje nadmierne niszczenie włókien elastycznych przez proteazy w płucach z następującą rozedmą tego narządu (6). W wątrobie dochodzi do gromadzenia w hepatocytach alfa₁ antytrypsyny lub jej formy prekursorowej, w wyniku czego komórki rozpadają się. Następuje rozrost włókien retikuliny oraz naczyń krwionośnych w ECM, natomiast liczba włókien kolagenowych jest ograniczona.

Agregaty nieprawidłowo zwiniętych białek prowadzą z kolei do tzw. proteopatii, czyli chorób agregacji białek, np. niektóre formy amyloidozy czy choroba Wilsona. W tej ostatniej dochodzi do zaburzenia wiązania miedzi w cząsteczce ceruloplazminy (Cp) albo niedoboru samej globuliny i odkładania się tego pierwiastka w wątrobie i soczewce oka (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe – *degeneratio hepatolenticularis*). Natomiast zmiana kształtu cząsteczek niektórych białek leży u podstaw ich zakaźności, np. w chorobach prionowych. W końcu produkcja patologicznych białek (paraproteinemia) charakteryzuje szpiczaka mnogiego (*plasmocytoma*) i manifestuje się gromadzeniem kropli białka (tzw. ciała Russela) w cytoplazmie plazmacytów, a także w moczu jako białko Bence-Jonesa. Z kolei paraproteinemia w postaci makroglobulin towarzyszy chorobie Waldenströma, czyli rozrostowi limfocytów B jako zjawiska pośredniego między szpiczakiem a chłoniakiem limfocytowym (6).

Zwyrodnienie kropelkowo-szkliste (*degeneratio hyalineo-guttata*). Przyczyną zwyrodnienia jest wniknięcie do komórki obcego białka lub nadmiar białka własnego. Zwyrodnienie to charakteryzuje się nagromadzeniem masy białka w lizosomach komórki (zjawisko atrocytozy, czyli zagęszczania) w postaci szklistych, różowych kropli (stąd nazwa zwyrodnienia). Organella te często mają wygląd struktur blaszkowatych, osmofilnych i powstają w nich tzw. figury mielinowe (podobne do linii papilarnych). Takie lizosomy, jako tzw. ciała resztkowe (residual bodies), mogą być usunięte z komórki do ECM, np. do światła cewki nerkowej, w postaci szklistych tworów zwanych wałeczkami nerkowymi (ryc. 1).

Zwyrodnienie szkliste, czyli szkliwienie (*degeneratio hyaline, hyalinosis*). Zwyrodnienie to jest procesem zawsze miejscowym, z reguły finalnym dla wielu zmian patologicznych m.in. w starzeniu się tkanek (tzw. rdza życia) i manifestuje się powstaniem wielocząsteczkowych białek i nadmierną utratą wody. Dochodzi do ujednoczenia zrębu wskutek przepojenia go białkiem o niezidentyfikowanej dotąd strukturze, a także ujednoczenia włókien kolagenowych (*homogenisatio*). Na przykład w tętnicach szkliwienie polega na gromadzeniu się wsięku (*insudatum*) ciał pochodzących z osocza i precypitacji śródściennej globulin, lipo- i glikoprotein oraz pochodnych fibrynogenu. Czasem zwyrodnieniu szklistemu towarzyszy pojawienie się włókien kolagenowych azbestopodobnych (amiantoid fibres), bardzo grubych (400-1000 nm), ściśle przylegających do siebie i przechodzących jakoby jedno w drugie, np. w chrząstkach żebrowych u starych ludzi czy w chrząstkiakomięsa (12).



Ryc. 1. Rodzaje związków chemicznych w ECM pochodzących z uszkodzonej komórki

Objaśnienia: J – jądro komórkowe; PAF – platelet-activating factor – czynnik aktywujący płytki; TNF – tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów

Makroskopowo zmiany szkliste przypominają chrząstkę szklistą, jej konsystencję, barwę i połysk, co obserwujemy np. w bliźnie, złogach luźno leżącego włókienka, zakrzepach szklistych czy fizjologicznie w ciałku szklistym jajnika. Zeszklwiały włókienka, np. w obrębie jam stawowych, tworzy tzw. myszy stawowe (*mures articulares*), dowolnie przemieszczające się w stawie. Zmiany szkliste mogą także dotyczyć komórek nabłonka, np. w hepatocytach są ciała szkliste Mallory'ego u alkoholików. Stanowią je agregaty zapadniętej siateczki endocytoplazmatycznej i włókienek białka. Podobnie komórki plazmatyczne mogą przekształcać się w tzw. komórki Cornila także magazynujące białka w siateczce endocytoplazmatycznej (6).

Zwyrodnienie koloidowe (*degeneratio colloidea s. coloides*). Wzmózniona sekrecja substancji białkowej, zbliżonej swoim wyglądem do kleju, nazywana jest koloidem i może być fizjologicznie produkowana przez tarczycę, przysadkę mózgową i przytarczycę lub też pojawia się w komórkach, które w warunkach prawidłowych koloidu nie produkują (np. nerki, nadnercza, jajniki, gruczoł mlekowy), co prowadzi do zwyrodnienia koloidowego. W tarczycy zwyrodnienie to spotyka się w przebiegu wola koloidowego (*struma colloides*) i związane jest z niedoborem jodu oraz nadmiernym wytwarzaniem THS przez przysadkę. Pęcherzyki tarczycy są wówczas silnie powiększone i wypełnione jednorodnym koloidem, który po ich pęknięciu może przedostać się do ECM.

Zwyrodnienie włóknikowate, czyli martwica włóknikowata (*degeneratio fibrinoidea s. necrosis fibrinoidea*). Zwyrodnienie to przypomina zmiany szkliste, a terenem zmian patologicznych jest tkanka łączna i ściany naczyń krwionośnych. Patomechanizm zwyrodnienia opiera się o reakcję antygen–przeciwciało (typ

III nadwrażliwości – choroba kompleksów immunologicznych), co ma miejsce na wysokości bariery włóknikowej (śródbłonek, błona podstawowa i odnośne zaplecze łącznotkankowe). Dochodzi wówczas do wsiąkania osocza (*insudatum*) w sąsiedztwo włókien łącznotkankowych na wysokości uszkodzenia. Włókna pęcznieją, rozpadają się, a w substancji podstawowej wykrywa się złogi fibrynoideu (stąd nazwa procesu), IgG, IgM, C3 dopełniacza, kwaśne glikozaminoglikany oraz aminokwasy, ale bez kolagenu. Część składowa fibrynoideu pochodzi z krwi (z fibrynogenu), część ze zdeponowanej istoty podstawowej tkanki łącznej. Z czasem powstaje martwica tkanki przy współudziale enzymów hydrolitycznych wydzielanych przez komórki fagocytarne oraz dochodzi do kumulacji proteoglikanów pochodzących z substancji podstawowej tkanki łącznej. W przypadku uszkodzenia włókien mięśniowych błony środkowej naczyń krwionośnych pojawia się mioglobina.

Zwyrodnienie włóknikowate obserwuje się w różnych chorobach tkanki łącznej (kolagenozach), np. w reumatyzmie, w tkance okołostawowej, zrębie serca oraz w schorzeniach parareumatycznych.

Zwyrodnienie amyloidowe, czyli skrobiowate (*degeneratio amyloidea s. amyloidosis*). Zwyrodnienie to charakteryzuje się gromadzeniem włókienek białka (składnik F) o grubości 7,5 nm i długości ok. 1600 nm, ułożonych w beta-pliku (beta fałdowanie – beta pleated), które wybarwia się charakterystycznie czerwinią Kongo. Oprócz białka amyloid zawiera tzw. składnik P (alfa-glikoproteinę), proteoglikany i sulfonowe GAG. Znanych jest szereg form amyloidu, powstałych z białek prekursorowych, które są rozpuszczalne w wodzie, ale przy wymuszonej strukturze beta-kartki (harmonijki) stają się nierozpuszczalne (amyloid typu: AL, AA, TATR, Abeta2 m, Abeta, ACal, AIAPP i AANF) (12). Pierwotnie amyloid produkowany jest w komórce, ale szybko zostaje wydalony do ECM, gdyż jest odporny na działanie enzymów proteolitycznych zawartych w lizosomach. Z reguły gromadzi się on w ścianie drobnych naczyń krwionośnych, a następnie w zrębie narządów, tj. między śródbłonkiem naczyń krwionośnych i komórkami (wątroba, śledziona, nerki). Płytki amyloidu, otoczone neurocytami zawierającymi podwójne helikalne filamenty, zbudowane z hiperufosforylowanych form białek tau związanych z mikrotubulami (splątki neurofibrylarne), spotykamy w chorobie Alzheimera.

Amyloidoza, o nie do końca poznanej genezie (m.in. bierze się pod uwagę podłoże immunologiczne), może być uwarunkowana genetycznie, starcza, pozapalna (np. procesy ropne) lub powstała na tle nowotworów (szpiczaka mnogiego, chłoniaka Waldenströma, wywodzącego się z plazmocytów). Raz zapoczątkowana stale się nasila i jest odporna na leczenie, w związku z czym czasem określa się ją jako „nowotwór bezkomórkowy”. Podobne do amyloidu są ciała skrobiowate (*corpora amylacea*) powstające ze złuszczonej komórki oraz

wydzieliny gruczołowej i sukcesywnie nawarstwiającej się, co na przekroju podobne jest do słoju drzewa.

Zwyrodnienie śluzowe (*degeneratio mucinosa s. myxomatosa*). W prawidłowej tkance łącznej fibroblasty produkują kolagen typu I, włókna siateczkowe i elastyczne oraz istotę podstawową, chondroblasty – kolagen typu II i proteoglikany, a osteoblasty – kolagen typu I i inne składniki ECM. W zwyrodnieniu śluzowym komórki te wytwarzają głównie glikozaminoglikany i proteoglikany w postaci bezpostaciowych mas leżących w macierzy pozakomórkowej (9). Powoduje to zmianę wyglądu wymienionych komórek, które stają się wielobiegunowe, z długimi, często łączącymi się wypustkami (komórki gwiazdziste, czyli astrocyty, zwane też komórkami pająkowatymi).

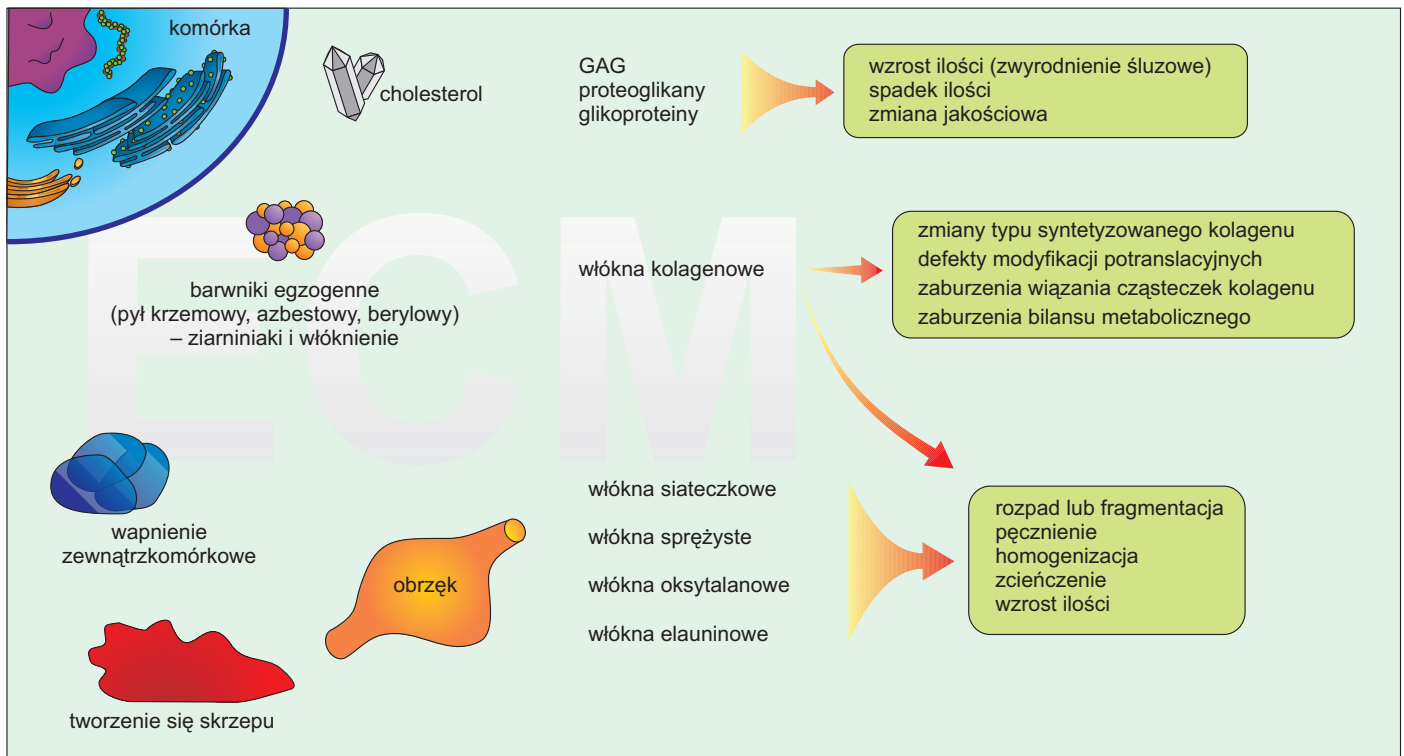
Przy niedoczynności tarczycy i zmniejszonym stężeniu hormonów tegoż gruczołu dochodzi do nadmiernej kumulacji glikozaminoglikanów (kwasu hialuronowego i chondroitynosiarkowego) produkowanych przez fibroblasty w ECM tkanki łącznej. Mówi się wówczas o obrzęku śluzakowatym (*myxoedema*) skóry i tkanki podskórnej. Po nacięciu skóry wypływa płyn śluzowy, lepki i ciągnący się.

Zwyrodnienie śluzowe dotyczy także niektórych nowotworów pochodzenia łącznotkankowego, tj. śluzaka (*myxoma*), śluzakomięsaka (*myxosarcoma*) i śluzakochrzęstniaka (*myxochondroma*) oraz neuroektodermalnego, a więc struniaka (*chordoma*). W przypadku pęknięcia komórek raka śluzotwórczego, czyli galaretowatego (*carcinoma muciparum s. ca gelatinosum*), śluz pojawia się w ECM.

Wzrost ilości GAG w ECM obserwuje się również w wyniku działania estrogenów, które pobudzają komórki tkanki łącznej do ich syntezy (4). GAG łatwo wiążą wodę, przyczyniając się do obrzęków tkanki, np. w okresie menstruacyjnym u kobiet. Zjawisko odwrotne, tj. spadek ilości GAG w tkance łącznej ma miejsce przy działaniu ACTH przysadki mózgowej oraz glikokortykoidów kory nadnerczy. Hormony te osłabiają jednocześnie działanie komórek fagocytarnych uczestniczących w procesie zapalnym, co przyczynia się do tłumienia tegoż procesu. Stąd glikokortykoidy służą jako związki przeciwwzapalne.

Zwyrodnienie kolagenowe (*degeneratio collagenes s. collagenoidea*). Wśród białek tkanki łącznej dominuje kolagen nad elastyną i składnikiem białkowym istoty podstawowej tejże tkanki. Okres półrozpadu tych białek jest bardzo długi i wynosi około 300 dni (w wątrobie tylko 20), co ma istotne znaczenie w regeneracji tej tkanki.

Patologia kolagenu wynika z procesów biofizycznych i biochemicznych zachodzących w tkance łącznej i obejmuje różne szczeble syntezy tego białka, jej potranslacyjnych modyfikacji, pozakomórkowej agregacji i zaburzeń obejmujących bilans metaboliczny kolagenu. Defekty te mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty. Zwyrodnienie kolagenowe charakteryzuje się wzrostem ilości kolagenu lub pojawieniem się kolagenu innego



Ryc. 2. Zmiany biochemiczno-morfologiczne składników ECM

typu niż klasyczny dla danej tkanki (4). Degradacja kolagenów (typ I-V) spowodowana jest działaniem kolagenazy produkowanej przez makrofagi i neutrofile. Zwyródnienie kolagenowe może być: ilościowe, czyli włóknienie (*fibrosis*), lub jakościowe (ryc. 2). Choroby wrodzone lub z niedoboru kofaktorów to kolagenopatie, np. zespół Ehlersa-Danlosa, natomiast kolagenozy to choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów.

Do zwyródnień kolagenowych zalicza się:

- zmiany typu syntetyzowanego kolagenu charakterystyczne u ludzi i zwierząt dla zespołu Ehlersa i Danlosa (typ IV), w którym brak jest syntezy kolagenu typu III z następującą nadmierną podatnością skóry na urazy mechaniczne, skazą krwotoczną oraz występowaniem tętniaków. Synteza kolagenu typu I jest wprawdzie zachowana, ale nie może on sprostać zadaniu uzupełnienia niedoboru brakującego kolagenu (15). Podobnie w chorobie zwyródnieniowej stawów (*osteoarthritis degenerativa*) chondrocyty w uszkodzonej chrząstce produkują kolagen typu I zamiast typu II;

- defekty modyfikacji potranslacyjnej spowodowane wrodzonym niedoborem lub inaktywacją peptydaz prokolagenu prowadzą do zaburzeń w przejściu prokolagenu w kolagen, zwany u przeżuwaczy chowu wsobnego *dermatosparaxis*. Skóra bardzo łatwo „rwie się”, a w obrazie ultrastrukturalnym spotyka się agregację cząsteczek prokolagenu, co na poprzecznym przekroju nadaje cząsteczce wygląd gwiazdkowaty, a na przekroju podłużnym – spiralny. Z kolei przy hipowitaminozie C, witaminie będącej aktywatorem hydroksylazy prolinowej, dochodzi do hamowania produkcji hydroksyproliny i upośledzenia fibrylogenezy. Manifestuje się

to obrazem skorbutu i nieprawidłowego gojenia się ran (6);

- zaburzenia wiązania cząsteczek kolagenu występują w lathyryzmie (*lathyrismus*), wywołanym zatruciem ludzi groszkiem *Lathyrus odoratus* (łędźwianem), a u zwierząt groszkiem łąkowym (*L. cycera*). Substancją, która hamuje działanie oksydazy lizylowej jest beta-aminopropionitryl, co powoduje nadmierną podatność na urazy mechaniczne, powstawanie tętniaków oraz wzmoczoną ruchomość stawów. Hamowanie oksydazy lizylowej prowadzi do powstania kowalencyjnych wiązań krzyżowych kolagenu i spadku jego wytrzymałości mechanicznej. W obrazie ultrastrukturalnym dochodzi do rozwarstwienia między włóknami kolagenowymi a kompleksem włókien sprężystych oraz obecności szklisto-ziarnistych złogów;

- zaburzenia bilansu metabolicznego kolagenu charakteryzują się nadmierną syntezą tego białka i występują na przykład w marskości i włóknieniu wątroby, zapaleniu agresywnym tego narządu, włóknieniu płuc i zapaleniu zwłókniającym pęcherzyków płucnych. Włókna kolagenowe uczestniczą także w procesie szkliwienia, o czym już wcześniej wspomniano. Na przykład, w chorobie Menkesa poziom aktywności oksydazy lizynowej, enzymu wymagającego miedzi dla prawidłowego usieciowania kolagenu jest obniżony. Efektem tego jest niekompletne usieciowanie cząsteczek tego białka;

- zaburzenia w funkcji włókien elastycznych prowadzą do elastozy (*elastosis*), polegającej na silnym zgrubieniu i powstaniu nieregularnych wiązek (np. w śródmiąższowym zapaleniu płuc, rozedmie płuc, raku desmoplastycznym). W procesie elastozy uczestniczą także włókna kolagenowe, które są rusztowaniem dla

elastyny, noszące wówczas nazwę włókien elastycznych. Wrodzony defekt metaboliczny u dzieci (mutacja genu fibryliny), polegający na uszkodzeniu wiązań krzyżowych zarówno tropoelastyny, jak i tropokolagenu oraz zmniejszający wytrzymałość tkanki łącznej, nosi miano zespołu Marfana. Usposabia to do powstania tętniaków, a zwłaszcza tętniaków śródściennych naczyń (*aneurysma intramurale s. dissecans*). Powstają wielogniskowe ubytki oraz fragmentacja włókien elastycznych w błonie środkowej naczynia (*medionecrosis aortae*) z jednoczesną kumulacją w tych miejscach proteoglikanów (12).

W nadciśnieniu tętniczym włókna elastyczne rozciągają się, gdyż regiony hydrofobowe tego białka wiążą kwasy tłuszczowe i cholesterol, i powstaje miażdżycza (1). Miocyty gładkie naczyń krwionośnych produkują ECM (na początku GAG, a później kolagen i elastynę). GAG i niedojrzała elastyna, tj. nie w pełni usieciowana przez wiązania krzyżowe z powodu braku oksydazy lizylowej, absorbują cholesterol, jego estry oraz lipidy. Tak tworzy się blaszka miażdżycowa, ulegająca z czasem wapnieniu, zwłaszcza w sąsiedztwie włókien sprężystych i nie upostaciowanych złogów niedojrzałej elastyny.

Włóknienie to wynik nadprodukcji i gromadzenia się białka kolagenowego w ECM. Może być ono spowodowane brakiem komórek odpowiedzialnych za jego degradację na drodze enzymatycznej i/lub brakiem fibroblastów produkujących to białko. W warunkach prawidłowych fibroblasty wydzielają niespolimeryzowany, czyli płynny kolagen, który w ECM jest formowany w postaci filamentów, a później w mikrofibryle. Zbyt szybkie włóknienie powoduje polimeryzację kolagenu w aparacie Golgiego komórki i siateczce śródplazmatycznej w postaci wymienionych filamentów i mikrofibryli. Takie komórki giną, a ich rozpadłe części wydostają się do ECM.

Włóknienie występuje jako: zmiana śródmiąższowa, kiedy kolagen gromadzi się w nadmiarze w ECM (głównie w zapaleniach), zmiana wypełniająca ubytek po martwicy i rozpadzie komórek (powstanie blizny – *cicatrix*, poprzez proces jej tworzenia, czyli bliznowacenie – *cicatrissatio*) i zmiana okołonaczyniowa (7). Dokładny opis procesu włóknienia na przykładzie wątroby przedstawiono we wcześniejszym opracowaniu (8). Można tu także zaliczyć zanik włóknisty (*atrophia fibrosa*), w którym zanikowi komórek towarzyszy wzrost ilości ECM, a zwłaszcza ilości włókien oraz zanik tłuszczakowaty (*atrophia lipomatosa*), szczególnie mięśni szkieletowych (*atrophia s. pseudohypertrophia musculorum lipomatosa*), gdzie tkanka tłuszczowa uzupełnia zanikające mięśnie.

Fibroblastyczna macierz pozakomórkowa może także ulec metaplastji chrzęstnej, a nawet kostnej.

Patologiczna naprawa uszkodzonych tkanek

Naprawa (*reparatio*) tkanek może ulec zaburzeniu, np. opóźnieniu z powodu braku fibronektyny, niskiego

stężenia GAG lub produkcji niewłaściwego dla danej tkanki typu kolagenu, co może wynikać z błędów na poziomie transkrypcji. Opóźnienie to jest albo wyrazem procesów autoimmunizacji *in situ* i przedłużonego czasu zapalenia, albo wynika z nadmiaru rozkładanego kolagenu, który staje się wówczas „obcy” dla miejsca naprawy i jest rozpuszczany przez enzymy proteolityczne, nim zostanie związany z proteoglikanami. Czas odnowy może być przedłużony np. przy braku witaminy C, jonów żelaza czy tlenu (hamowanie hydroksylacji proliny). Hamowanie tej reakcji lub zablokowanie wolnych grup aldehydowych może powodować, że jednostki tropokolagenu albo nie ulegają połączeniu, albo wiązania między tymi jednostkami zachodzą w miejscach przypadkowych, a nie jak w warunkach prawidłowych na $\frac{1}{4}$ długości każdej cząsteczki. Nie nałożenie się poszczególnych cząsteczek na siebie odpowiednimi końcami powoduje powstanie patologicznych form kolagenu typu FLS (*fibers long spacing* – powstają szeregowo ułożone dłuższe odcinki, które nie mogą być połączone) lub też formy SLS (*segment long spacing* – mimo prawidłowego ustawienia cząsteczek brak jest nałożenia na siebie i powstają krótkie warstwowe fragmenty). Utrudnia to fibrylogenezę, a tak powstała tkanka ma małą wytrzymałość (8).

Jednocześnie należy wspomnieć, że zmiany wsteczne w ECM (martwica, zapalenie) mogą uczynniać czynniki wzrostu (EGF-alfa, TGF-alfa) oraz cytokiny (IL-6, TNF-alfa) i wówczas dochodzi do regeneracji tkanek, co najlepiej poznano na przykładzie hepatocytów (12). Współuczestniczą w tym komórki pnia (komórki macierzyste), które mogą się różnicować zarówno w kierunku hepatocytów, jak i cholangiocytów. Ostatecznym sygnałem do zakończenia procesu rozrostu komórek jest prawdopodobnie cytokina TGF-beta (2).

W zapaleniu rośnie z kolei aktywność enzymów degradujących składniki tkanki łącznej (kolagenoz), jak też enzymów uczestniczących w ich syntezie, np. hydroksylaza lizyny i hydroksylaza proliny. Na początku zapalenia jest wzmożony obrót składników łącznotkankowych, ale z przewagą procesów destrukcyjnych. Później przeważają procesy syntezy i następują zmiany wytwórcze, np. włóknienie. Pojawia się kolagen o zwiększonej ilości hydroksyproliny i łańcuchach silnie skręconych. Powstają grubsze włókna tworzące zbitą, twardą tkankę o tendencji do impregnacji solami wapnia.

Rola glikoprotein w ECM

W ECM znajduje się m.in. fibronektyna, która łączy się z kolagenem, proteoglikanami, heparyną, kwasem hialuronowym i fibryną, a także jest związana z błoną komórek poprzez motyw RGD (arginina-glicyna-asparagina), czyli sekwencję trójpeptydową. Jest więc białkiem ułatwiającym usuwanie resztek rozpadłych komórek, cząstek fibryny, bakterii Gram-dodatnich, co wyraźnie usprawnia ich fagocytozę przez makrofagi (3, 16). Niezależnie od tego fibronektyna uczestniczy

w gojeniu się ran i procesach reparacyjnych w tkankach. Wzmaga także adhezję komórek do podłoża, jak i między sobą, i ulega zmniejszeniu przy transformacji nowotworowej.

ECM może także ulec uszkodzeniu poprzez rozkład kolagenu i innych białek przez metaloproteinazy (MMP) wydzielane przez wędrujące komórki nowotworów złośliwych. Kumulacja ECM nie wynika zatem tylko z nadmiernej produkcji w porównaniu z rozpadem, ale także ze zmniejszonej jej degradacji przez MMP. Aktywność tych enzymów jest pod kontrolą ich endogennych inhibitorów, tj. TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase), wykazujących interakcję z cytokinami. Na przykład, TGF-beta 1 podwyższa TIMP-1 a obniża poziom MMP-1 i MMP-3, co przeciwdziała degradacji ECM (13). Jest to jeden z etapów przerzutowania nowotworów. Podobnie kwas hialuronowy ułatwia migrację komórek nowotworowych przez macierz pozakomórkową. Niektóre komórki nowotworowe posiadają małą ilość siarczanu heparanu, najczęściej w postaci związanej z błoną komórkową, a to z kolei powoduje zanik zdolności adhezyjnych wymienionych komórek.

Zwrodnienie wapniowe zewnątrzkomórkowe (*degeneratio s. calcificatio extracellularis*)

Wapnienie zewnątrzkomórkowe ma miejsce w drobnych (200 nm) pęcherzykach utworzonych z rozpadłych fosfolipidów błon komórkowych (tzw. matrix vesicles). Jony wapnia przylegają do błony fosfolipidowej, a fosfatazy tych błon tworzą fosforany wiążące ten pierwiastek i nawarstwiając się formują kryształy fosforanów wapnia w postaci agregatów. Błona fosfolipidowa bywa często porożrywana, a proces agregacji uzależniony jest nie tylko od stężenia wapnia i reszt fosforanowych, ale także od obecności białek ECM, szczególnie inhibitorów krystalizacji (12, 14). Do takich białek należą: osteopontyna, osteonektyna, osteokalcyna i gamma-karboksyglutaminian (GLA) – matrix GLA protein. W ognisku zwapnienia może być obecne także żelazo i magnez, a całość przedstawia ziarniste lub amorficzne złogi. Czasem są to drobne kuliste twory zwane ciałkami piaszczakowatymi (psamomma bodies), np. obecne w nowotworach jajnika czy tarczycy.

Zaburzenia przemiany purynowej (*hiperuricaemia*)

Zaburzenia te objawiają się występowaniem skazy moczanowej (*diathesis urica*), czyli dny, która charakteryzuje się nadprodukcją i nadmiernym gromadzeniem się kwasu moczowego, przy braku enzymu urikazy (człowiek, ptaki, gady), odkładającego się w organizmie w postaci moczanów (głównie moczanów sodu) w tkankach. W tkance łącznej okolicy stawów, w chrząstce stawowej oraz torebkach stawowych powstają tzw. guzki dnawe (*tophi urici*) indukujące proces zapalny (*arthritis urica*). Wokół złogów moczanowych gromadzą się histiocyty, fibroblasty i komórki olbrzymie dla ciał obcych. Fagocytoza kryształów prowadzi do uwolnienia wolnych rodników i leukotrienów, a aktywowane

leukocyty wydzielają enzymy lizosomalne niszczące tkanki. Podobnym schorzeniem jest skaza szczawianowa (*oxalosis*) charakteryzująca się u dzieci kumulacją kwasu szczawowego przy niedoborze dehydrogenazy glioksalowej. Z kolei w dnie rzekomej (*arthritis pseudourica*), będącej wrodzoną chorobą u ludzi, dochodzi do gromadzenia się kryształów pirofosforanu wapnia w chrząstce szklistej i włóknistej. Złogom kryształów towarzyszy naciek komórek zapalnych oraz ogniskowe zwyrodnienie śluzowe w ECM.

Zaburzenia w krążeniu

W macierzy pozakomórkowej jest około 45% wody ustrojowej. Wzrost ilości płynu tkankowego w ECM nosi miano obrzęku (*oedema*), w efekcie czego rośnie odległość między komórkami. Przyczyną obrzęku może być utrudniony odpływ krwi z żył (np. zaciopowanie naczyń, niewydolność serca), obniżone ciśnienie onkotyczne krwi (hipoproteinemia), wzrost w tkankach pewnych substancji, np. toksyn, histaminy z następowym zwiększeniem przepuszczalności ścian naczyń, utrudniony odpływ limfy, wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych po stronie żyłnej oraz nadmierne zatrzymanie sodu w organizmie. Obecność płynu, który jest wiązany przez istotę podstawową luźnej tkanki łącznej nazywamy obrzękiem utajonym (*oedema occultum*), natomiast gdy płyn gromadzi się w ECM jako ciało wolne we wszystkich szczelinach międzykomórkowych – obrzękiem jawnym (*oedema manifestum*). Na przykład w płucach zauważono w mikroskopie elektronowym, że płyn obrzękowy w pierwszym etapie gromadzi się w hipofazie zewnątrzkomórkowej wyściółki pęcherzyków, co powoduje grubienie i zdegradowanie jej struktur tubularnych.

W ECM rozpoczyna się także proces tworzenia skrzepu po wynacynieniu krwi (hemostaza), a mianowicie, trombocyty przyczepiają się do składników istoty międzykomórkowej, tj. fibronektyny i kolagenu, następuje aktywacja integryn na ich powierzchni i wiązanie fibrynogenu aż powstanie gęsta sieć złożona z płytek krwi i fibrynogenu zaciopowująca rozerwane naczynie. Macierz pozakomórkowa jest również terenem zmian zapalnych w wyniku działania mediatorów zapalenia, np. kinin, PAF, TNF oraz odczynów alergicznych (działanie amin naczynioaktywnych).

Immunopatologia tkanki łącznej

Antygenami są różne substancje organiczne, np. zarodniki grzybów, pyły organiczne, białko zwierzęce, które, wnikając do płuc, powodują powstanie przeciwciał precypitacyjnych i tworzenie się kompleksów immunologicznych z aktywacją układu dopełniacza i miejscowe uszkodzenie tkanki. Manifestuje się to przewlekłym śródmiąższowym zapaleniem płuc i ich zwłóknieniem (tzw. płuco rolnika). Z kolei idiopatyczne zwłóknienie płuc (*fibrosis pulmonum idiopathica*) u ludzi, czyli choroba Hammana i Richa, charakteryzuje się złuszczeniem, śródmiąższowym zapaleniem

i zwłóknieniem płuc. Komórki przegrod pęcherzyków płucnych otoczone są ziarnistymi złoгами bogatymi w IgG i C3 dopełniacza, a ponadto wykrywa się auto-przeciwciała, głównie przeciwciała, krioglobuliny i czynnik reumatoidalny. Oba wymienione przykłady chorób są wyrazem autoimmunizacji, czyli autoagresji organizmu (12).

W końcu tego rozdziału należy wspomnieć, że do ECM mogą przedostać się wyjątkowo różne inne związki chemiczne w momencie uszkodzenia komórki (ryc. 1), tj. glikogen (z jądra komórkowego np. w cukrzycy lub z cytoplazmy przy glikogenezach), lipidy proste i złożone, cholesterol (który chemicznie jest alkoholem), melanina np. z rozpadłych komórek czerniakomęsaka, lipofuscyna, ceroid (tzw. barwniki lipidowe zużycia się komórek), porfiry, hemoglobina, hemosyderyna, mioglobina, barwniki żółciowe. Cholesterol gromadzi się w ECM w postaci kryształów wyłącznie tam, gdzie doszło do wylewu krwi, ostrego uszkodzenia komórek, a także w tkance nowotworowej. Kryształy cholesterolu mają różną wielkość i z reguły układ równoległy, palisadowaty.

Macierz pozakomórkowa może być również terenem kumulacji barwników egzogennych, np. pyłu węglowego, krzemowego, azbestowego, berylowego, drzewnego itp. Wymienione pylice mogą powodować powstanie w płucach ziarniniaków zapalnych obwodowo włókniejących, który to proces obejmuje następnie ECM narządu. Zmianie ulega także biosynteza kolagenu, np. pył krzemowy indukuje wzrost syntezy prokolagenowego mRNA dla kolagenu typu III (stąd nazwa pylica kolagenowa). Znaczenie ww. związków, poza pylicami, w patologii ECM jest ograniczone. Związki te po rozpadzie komórki są fagocytowane przez komórki żerne, którym z reguły towarzyszy wysięk zapalny, natomiast brak cech zapalenia jest charakterystyczny dla procesu apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki.

Zmiany rozrostowe w ECM

Zwiększenie objętości i masy istoty międzykomórkowej przy stałej liczbie, jak i masie poszczególnych komórek nazywamy akrecją (*acretio*). Hiperplazji ulega zatem tylko tkanka łączna, która w niektórych przypadkach może ulec nadmiernemu namnożeniu, często w postaci guzowatych tworów, ale bez cech nowotworzenia. Należą tu (6):

– bliznowiec (*koloid*), który zbudowany jest z nie-licznych fibroblastów rozrzuconych wśród grubych, zeszkliwiałych włókien kolagenowych i histologicznie bardziej przypomina starą bliznę aniżeli nowotwór, ale w przeciwieństwie do niej nie posiada włókien sprężystych. Bliznowiec zawiera głównie kolagen typu III, a nie jak w tkance bliznowatej, towarzyszącej naprawie uszkodzonej tkanki – typu I;

– guzowate zapalenie powięzi (*fasciitis nodularis pseudosarcomatosa*) to rozrost nienowotworowy tkanki łącznej i naczyniowej w postaci guzka, który w centrum jest zdecydowanie włóknisty, natomiast obwód

stanowi tkanka przypominająca tkankę śluzową oraz namnożone naczynia krwionośne otoczone tkanką tłuszczową z małymi lipofagami, limfocytami i neutrofilami. Rozrosła tkanka często nacieka otoczenie z odczynem komórkowym i metaplastą chrzęstną lub kostną;

– włókniaćkowatość (*fibromatosis*) – to różne typy rozplemu tkanki łącznej, przy czym fibroblasty tworzą zmienną ilość kolagenu. Choroba ta może dotyczyć różnych okolic ciała, np. zalicza się tu guza włóknistego (*desmoid*), czyli włóknowca;

– włókniaćkowatość dziąseł (*fibromatosis gingivalis*) charakteryzuje się obecnością dużej ilości tkanki łącznej włóknistej z obfitą zawartością kolagenu i pojedynczymi fibroblastami. Występuje ona u dzieci sporadycznie lub rodzinnie.

Reasumując należy podkreślić, że ECM zaangażowane jest w wielu procesach fizjologicznych i regeneracji tkanek, a także w procesach patologicznych, takich jak: stany zapalne, choroby rozplemowe o charakterze zarówno nienowotworowym, jak i nowotworowym oraz jest terenem kumulacji wielu substancji wydzielanych przez uszkodzoną komórkę. Kumulacja ta jest często powodem wielu chorób o charakterze zwyrodnieniowym, martwicy i zaburzeń w krążeniu.

Piśmiennictwo

1. *Arteaga-Solis E., Gayraud B., Ramirez F.*: Elastic and collagenous networks in vascular diseases. *Cell Struct. Funct.* 2000, 25, 69-72.
2. *Cazes A., Galaup A., Chomel C., Mignon M., Brechot N., Le Jan S., Weber H., Corvol P., Muller L., Germain S., Monnot C.*: Extracellular matrix – bound angiopoietin – like 4 inhibits endothelial cell adhesion, migration, and sprouting and alters actin cytoskeleton. *Circ. Res.* 2006, 24, 1207-1215.
3. *De Panfilis G., Ghidini A., Graifemherghi S., Barlati S., Zoppi N.*: Dexamethasone – induced healing of chronic leg ulcers in a patient with defect organization of the extracellular matrix of fibronectin. *Br. J. Dermatol.* 2000, 142, 166-170.
4. *Gumbiner B.*: Cell adhesion. The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996, 84, 345-351.
5. *Gupta V., Grande-Allen K. J.*: Effects of static and cyclic loading in regulating extracellular matrix synthesis by cardiovascular cells. *Cardiovasc. Res.* 2006, 72, 375-383.
6. *Kruś S., Skrzypek-Fakhoury E.* (red.): Patomorfologia kliniczna. Podręcznik dla studentów. PZWL, Warszawa 2003.
7. *Lin C. S., Lai P., Sun Y. L., Hsu C. W., Chen C. L., Mao S. J., Huang S. K.*: Increased expression of extracellular matrix proteins in rapid pacing – induced atrial fibrillation. *Hart Rhythm.* 2007, 4, 938-949.
8. *Madej J. A.*: Podstawy cytopatologii. Urban&Partner, Wrocław 2003.
9. *Poole A. P.*: Proteoglycans in health and disease: structures and functions. *Biochem. J.* 1986, 236, 1-9.
10. *Sawicki W.*: Histologia dla studentów medycyny. PZWL, Warszawa 1997.
11. *Schwartz M. A., Schaller M. D., Ginsberg M. H.*: Integrins emerging paradigms of signal transduction. *Annu Rev. Cell Dev. Biol.* 1995, 11, 549-553.
12. *Stachura J., Domagala W.* (red.): Patologia naczyń słowo o chorobie. T. I, PAU Kraków 2005.
13. *Wójcik C.*: Udział cząsteczek adhezyjnych w wybranych procesach rozrostowych. *Post. Biol. Kom.* 1997, 24, 145-171.
14. *Xiao Z., Camalier C. E., Nagashima K., Chan K. C., Lucas D. A., de la Cruz M. J., Gignac M., Lockett S., Issaq H. J., Veenstra T. D., Conrads T. P., Beck G. R. Jr.*: Analysis of the extracellular matrix vesicle proteome in mineralizing osteoblasts. *Cell Physiol.* 2007, 210, 325-335.
15. *Zoppi N., Gardella R., De Paepae A., Barlati S., Colombi M.*: Human fibroblast with mutations in COL5A1 and COL3A1 genes do not organ collagens and fibronectin in the extracellular matrix, down – regulate alpha2beta1 integrin, and recruit alpha2beta3 instead of alpha5beta1 integrin. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 18157-18168.
16. *Zoppi N., Ghinelli A., Gardella R., Barlati S., Colombi M.*: Effect of dexamethasone on the assembly of the matrix of fibronectin and on receptors organization in Ehlers-Danlos syndrome skin fibroblasts. *Cell Biol. Int.* 1998, 18, 499-508.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław