

# Zapalenie – przekroczenie kompetencji obronnych

JANUSZ A. MADEJ

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

Madej J. A.

## Inflammation – excessive immune reaction

### Summary

The paper presents the inflammatory process as a phenomenon connected with excessive immune reaction on the example of acute inflammation (eg. cellular stress) and chronic inflammation (chronic gastritis, atheromatosis). Inflammatory process with an immunopathological background (allergy and anaphylaxis, chronic rheumatic arthritis), autoinflammatory diseases and the so-called diseases due to immunological deficiency with inflammatory factors are also presented.

**Keywords:** acute and chronic inflammation, autoinflammatory and autoimmunological diseases, excessive immune reaction

Zapalenie, a więc zdolność do obrony organizmu rozwija się dopiero w okresie wczesnej (76.-180. dzień u ludzi) lub późnej (181. dzień po urodzeniu) fetopatii, a zatem nie obserwuje się odczynu zapalnego na etapie embrio- i blastopatii. W pełni dojrzałe komórki plazmatyczne, zdolne do produkcji cytokin, pojawiają się dopiero po 3. miesiącu życia u dzieci i dlatego tuż po urodzeniu nie ma odczynu ze strony tych komórek, jak również limfocytów. Spotykany jest natomiast odczyn o składzie płodowego ogniska krwiotworzenia w wątrobie i śledzionie (erytoblasty, mieloblasty, mielocyty i inne komórki szpiku). Przykładowo takie ognisko krwiotworzenia w chorobie hemolitycznej noworodków to nie tylko miejsce odnowy tkanki, ale także „odpowiednik” zapalenia z obecnością limfocytów i plazmocytów (15).

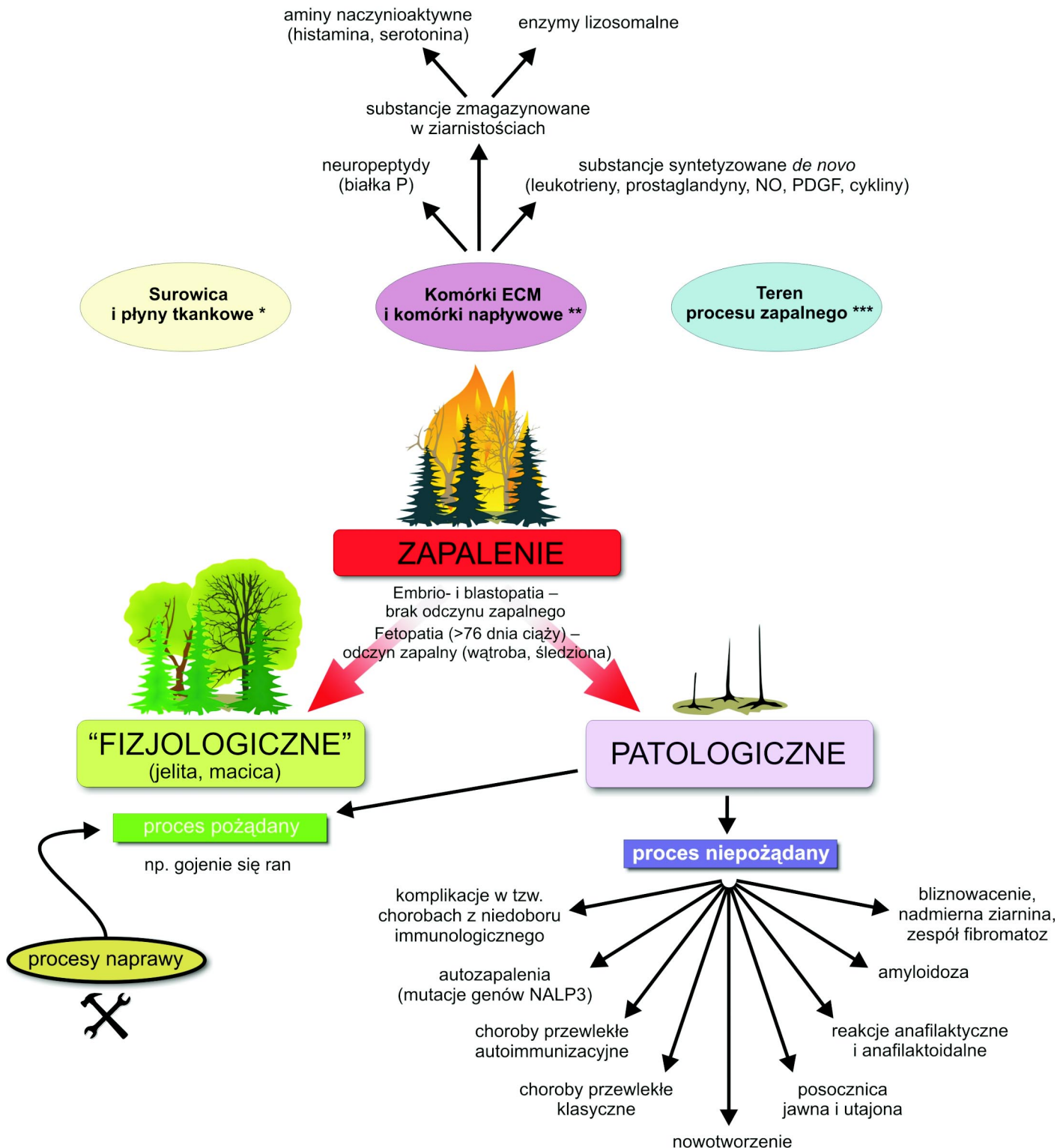
Istnieje także pojęcie zapalenia „fizjologicznego”, np. w jelitach jest dynamiczna równowaga między czynnikami pobudzającymi układ immunologiczny (drobnoustroje, antygeny pochodzące z pokarmu) a czynnikami obronnymi organizmu, sprawującymi kontrolę nad zapaleniem i integralnością błony śluzowej jelit (10). Spotyka się tu zatem liczne komórki jednojądrzaste, zwłaszcza limfocyty, a o stanie zapalnym mówi się dopiero wówczas, gdy pojawiają się granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne. Może być także zapalenie „fizjologiczne” o podłożu hormonalnym, np. niedobór progesteronu powoduje u kobiet w miesiączce ostry stan zapalny podścieliska łącznotkankowego. Proces zapalny „fizjologiczny” towarzyszy również zagnieżdżeniu się blastocysty. Komórki błony śluzowej macicy produkują chemokiny, które, wiążąc się z odpowiednimi receptorami na komórkach

blastocysty, aktywują integryny. Blastocysta wsuwa się pod komórki nabłonka śluzówki macicy i rozpoczyna reakcję zapalną (6). Z blastocysty powstaje trofoektoderma, która, kontaktując się z błoną śluzową macicy, wytwarza trofoblast zasiedlany przez maciczne komórki NK (uterine NK – uNK), czyli leukocyty wiążące odpowiednie ligandy ulegające aktywacji, co manifestuje się m.in. wydzielaniem cytokin (interleukiny – IL-1, IL-15), czynników wzrostu śródbłonna typu C (VEGF-C – vascular endothelial growth factor), angiopoetyny 2, czy LIF (leukemia inhibiting factor – czynnik hamujący białaczkę). Złuszczające się komórki trofoblastu podlegają apoptozie z udziałem matczynek komórek dendrytycznych, tj. komórek uczestniczących także w powstawaniu limfocytów regulatorowych Treg (6). Limfocyty te mogą m.in. wytwarzać IL-10 i pośrednio hamować aktywność limfocytów efektorowych. Wymienione wyżej trzy przykłady świadczą o złożoności problemu i trudności w ocenie tzw. zapalenia „fizjologicznego”.

Proces zapalny ma liczne powiązania z innymi zjawiskami patofizjologicznymi o charakterze sprzężeń zwrotnych i autoregulacji. Ma charakter polietiologiczny i dlatego odpowiedź ustroju jest niesłychanie różnorodna. Trzeba jednakże wyraźnie zaznaczyć, że zapalenie to korzystna dla organizmu reakcja obronna, skierowana na usunięcie lub zniszczenie patogenu zapaleniotwórczego, jak również zlikwidowanie komórek dotkniętych zwyrodnieniem i martwicą po pierwotnym uszkodzeniu, tzw. *laesio s. alteratio primaria*. Z czasem następuje proces gojenia zupełnego lub częściowego poprzez wytworzenie tkanki łącznej. Czasem paradoksalnie, lokalny proces zapalny jest

wykorzystywany w celach terapeutycznych u ludzi, np. poprzez podanie im atenuowanych prątków gruźlicy (BCG) w raku pęcherza moczowego. W efekcie guz ulega częściowej, a nawet całkowitej regresji wskutek pobudzenia miejscowych limfocytów cytotoksycznych (15).

Zdarza się jednak, że zapalenie przewlekłe wymyka się spod kontroli, a więc przekracza swoje kompetencje obronne i naprawcze, i staje się niebezpieczne dla ustroju (ryc. 1). Zalicza się tu choroby wynikające z nadmiernej reakcji zapalnej na działanie bodźca patogenicznego oraz takie, które zupełnie wymykają się spod



**Ryc. 1. Ewolucja procesu zapalnego z przekroczeniem kompetencji obronnych organizmu**  
 Objaśnienia: \* – dopełniacz, properdyna, interferon i białko TIP (translation inhibitory protein), lizozym, transferyna, laktoferyna, kininy, czynnik Hagemanna; \*\* – mastocyty, neutrofile, eozynofile, bazofile, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, fibroblasty, limfocyty B i T, komórki K i NK, komórki olbrzymie, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonna, erytrocyty, płytki krwi; \*\*\* – włókna ECM (kolagenowe, elastyczne, srebrochłonne), substancja podstawowa (glikozaminoglikany, glikoproteiny), PDGF – plateled derived growth factor – płytkowy czynnik wzrostu

kontroli organizmu, jak proces nowotworowy. Na przykład chłoniak wywodzący się z układu MALT (mucosa-associated lymphoid tissue – tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi) rozpoczyna się jako następstwo przewlekłego zapalenia wskutek produkcji wolnych rodników (WR) i uszkodzenia DNA, prawdopodobnie na tle bakteryjnym (*Helicobacter pylori*) lub/i wirusa zapalenia wątroby typu C u ludzi (*pseudolymphoma*) z obecnością limfocytów poliklonalnych, które są następnie eliminowane, aż powstanie jeden klon jako źródło nowotworu (12, 15). Czasem odwrotnie, naciek limfocytów uwrażliwionych przez autoantygeny nowotworowe może hamować rozplętkowanie komórek nowotworowych, np. w raku rdzeniastym sutka. Podobnie naciek eozynofików i monocytów do guza nowotworowego hamuje rozwój nowotworu, nasilając działanie TNF-alfa (tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów). W opisanych przypadkach proces zapalny może wtórnie ograniczać wzrost nowotworu, co ma z reguły miejsce w tzw. strefie dyzorycznej, tj. na granicy tkanek zdrowych, nowotworowej oraz naczyń krwionośnych. To korzystne działanie nacieku zapalnego może z kolei w niektórych wypadkach ułatwiać migrację komórek nowotworowych wskutek powstania zmian obrzękowych w podścielisku i niszczenia tkanek. Komórki nowotworowe łatwiej penetrują wówczas przestrzenie tkankowe przez tak utworzoną drogę przez odczyn zapalny. Inny paradoks polega na tym, że komórki nacieku zapalnego, np. mastocyty (komórki tuczne) uczestniczące w reakcji obronnej poprzez wydzielanie mediatorów (m.in. histaminy, serotoniny, heparyny), tworzenie *de novo* leukotrienów i posiadanie przeciwciał klasy IgE, mogą z nieznanых powodów nadmiernie proliferować. Efektem jest rozwój guza nowotworowego (*mastocytoma*), pokrzywki barwnej (*urticaria pigmentosa*) lub uogólnionej mastocytozy. Podobnie może stać się z innymi komórkami reakcji zapalnej i tak nadmierna proliferacja eozynofików prowadzi do białaczki eozynofilowej, bazocytów – białaczki bazocytarnej czy limfocytów – białaczki limfocytarnej. Antropomorfizując w ww. sytuacjach komórki obronne organizmu stają się dla niego wrogami.

Z kolei przykładem chorób wynikających z nadmiernej reakcji zapalnej są odczyny anafilaktyczne i anafilaktyoidalne (np. ukąszenia przez owady, niektóre leki), często prowadzące do nagłej śmierci, choroby przewlekłe autoimmunizacyjne, np. reumatoidalne zapalenie stawów u ludzi, miażdżyca, włóknikowe zapalenie osierdzia czy zapalenie otrzewnej (10). W przypadku zapalenia osierdzia powstają delikatne zrosty lub zbitę, gęsto utkane blizny włókniste zarastające jamę worka osierdziowego, co może prowadzić do stanu, w którym serce nie może się rozprężyć w rozkurczu i mamy do czynienia z zaciskającym zapaleniem osierdzia. W efekcie następuje rozszerzenie żył szyjnych, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca i często śmierć pacjenta. Z kolei następstwem zapale-

nia otrzewnej mogą być zrosty pomiędzy odcinkami jelit lub jelita i jamy brzusznej z powstaniem zamkniętych pętli, przez które prześlizgują się jelita, tworząc worek przepuklinowy wewnętrzny z następową ich niedrożnością (10, 17).

Procesy zapalne są zawsze ściśle powiązane z procesami naprawy tkanek, ale także tu pojawiają się procesy patologiczne szkodliwe dla organizmu, np. powstanie bliznowca (*keloid*), nadmiernie rozrosłej ziarniny (*caro luxurians* – tzw. dzikie mięso) czy zespołu fibromatoz (ryc. 1). Wiele chorób przebiega z nadmiernym włóknieniem, np. reumatoidalne zapalenie stawów, włóknienie płuc, marskość wątroby, co związane jest ze stałą fibrogenezą (10). Zbliznowacenie może mieć także, oprócz wielu korzystnych cech, skutki niekorzystne, np. w sercu może dojść do zaburzenia rytmu pracy lub jest to miejsce tworzenia się zakrzepów.

Proces zapalny jest m.in. odpowiedzialny za indukcję stresu komórkowego, oprócz takich czynników, jak niedotlenienie czy promieniowanie (9). Komórki reagują wówczas na stres poprzez aktywację kaskady kinaz lipidowo-białkowych, tj. kinazy ERK (extracellularly regulated kinase – kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo), kinazę p38 MAP i kinazę Jnk (16). Na przykład aktywność kinazy Jnk jest inicjowana przez ceramid (glikosfingolipid), powstający po hydrolizie sfingomieliny, a do chorób związanych z odkładaniem lipidów, czyli tzw. lizosomalnych chorób spichrzeniowych zalicza się chorobę Niemann-Picka (niedobór sfingomieliny), chorobę Gauchera (niedobór beta-glikozydazy) i chorobę Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy). Z kolei kontrola biosyntezy eikozanoidów uzależniona jest od aneksyn, mających także właściwości immunosupresyjne. Wzrost np. aneksyny V spotyka się w zawale mięśnia sercowego, a aneksyny II w ostrej białaczce promielocytarnej.

Ostry proces zapalny, który ma pełnić rolę ochronną i regeneracyjną, może czasem paradoksalnie prowadzić do zaostrzenia się choroby, a nawet śmierci. Na przykład ostre zapalenie nęcki może być powodem uduszenia się pacjenta wskutek silnego zwężenia dróg oddechowych. Ponadto zauważono, że w ostrym procesie zapalnym zbyt duża liczba leukocytów może być paradoksalnie niekorzystna dla tkanki, jak ma to miejsce w uszkodzeniu reperfuzyjnym, czyli zbyt późnym przywróceniu unaczynienia tej tkanki, np. w zawale mięśnia sercowego. Gromadzone neutrofile są wówczas źródłem wolnych rodników powstających w reakcji NADPH oksydazo-zależnej, w kaskadzie kwasu arachidonowego oraz metabolizmie monoamin (18). Wolne rodniki powodują wzrost bardzo cytotoksycznego peroksyazotynu ONOO<sup>-</sup> powstałego z przekształconej izoformy syntazy indukowalnej (NO + ROS = ONOO<sup>-</sup>). Związek ten niszczy nie tylko komórki obce, ale w stresie oksydacyjnym także komórki własne. Opisany proces wspomagany jest także przez lizosomalne proteazy, np. elastazę, kolagenazę,

żelatynazę, aktywator plazminogenu, które są wówczas nie w pełni hamowane przez antyproteazy.

Zapalenie jest kontrolowane i modulowane przez układ neurohormonalny i tak np. prozapalnie działa insulina, a przeciwzapalnie glukagon i glikokortykosteroidy. Szczególną rolę w neuromodulacji odczynu zapalnego odgrywiają neuropeptydy, a mianowicie prozapalnie działającej substancji P, towarzyszy równoległe działanie substancji hamującej ten proces, tj. somatostatyny. Ponadto układ nerwowy bierze udział w uwalnianiu czynnika zwiększającego przepuszczalność naczyń (SNPF – sensory nerve permeability factor) po stymulacji zakończeń nerwowych.

Przed autoagresją istnieją, oprócz zabezpieczeń biernych, także zabezpieczenia czynne m.in. dzięki regulatorowym limfocytom Treg, czyli limfocytom T supresorowym (Ts) – (6). Komórki te uczestniczą w tolerancji pokarmowej, tolerancji na antygeny nabierające cech antygenów, tolerancji na antygeny związane z nowotworem i przeszczepy allogeniczne, w blokowaniu eliminacji drobnoustrojów, sprzyjających chronicznemu zakażeniu, podtrzymują aktywność limfocytów pamięci oraz hamują nadmierną, uszkadzającą odpowiedź przeciwzakaźną (6). Do subpopulacji komórek supresorowych zalicza się: limfocyty TCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, limfocyty Tr1, limfocyty Th3, Th4, niektóre limfocyty TCD8<sup>+</sup>.

W chorobie Hashimoto, będącej autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, na początku dochodzi do niszczenia gruczołu przez grudkowy lub rozlany naciek limfocytów, a po okresie eutyreozy i nadczynności następuje niedoczynność tarczycy. Innym przykładem jest mechanizm immunologicznego ostrego uszkodzenia nerek, który sprowadza się do: odkładania się krążących kompleksów immunologicznych w błonie podstawnej kłębuszków lub/i mezangium, wychwytywania krążącego antygeny i powstawania przeciwciała przeciwko błonie podstawowej kłębuszków (anty – GBM – glomerular basement membrane) – (10). Charakter autoimmunologiczny ma także ostre zapalenie małych naczyń krwionośnych u ludzi, w którym to procesie w surowicy chorych pojawiają się przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmie neutrofilów – ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies), związane prawdopodobnie z produkcją cytokin prozapalnych i ekspresją proteinazy 3 i mieloperoksydazy (15). Neutrofile, które wychwytyują ANCA, ulegają degradacji i uszkadzają śródbłonek naczyń.

### Choroby przewlekłe

Zapalenie przewlekłe charakteryzuje się stanem równowagi pomiędzy procesem naprawy a permanentnym uszkodzeniem tkanki. Ma to miejsce wówczas, gdy patogen nie został usunięty lub zneutralizowany. W zapaleniu tym dominującą rolę odgrywa odporność komórkowa, będąca wynikiem mechanizmów immunologicznych opartych o działanie limfocytów i makrofagów, w przeciwieństwie do zapalenia ostrego,

gdzie przeważały neutrofile. Z makrofagów rekrutują się komórki nabłonkowe i komórki olbrzymie, tj. komórki o silnie rozbudowanym systemie syntezy białek. Makrofagi mają zdolność fagocytozy, prezentują antygeny, wydzielają wiele substancji (reaktywne metabolity tlenu, metabolity kwasu arachidonowego, proteazy, enzymy hydrolityczne, IL-1, TNF-alfa oraz czynniki wzrostu – PDGF, EGF, FGF – (7, 14).

W końcu należy wspomnieć, że przewlekłe stany zapalne mogą charakteryzować się odkładaniem w organizmie amyloidu. Amyloid A pochodzi od prekursorów obecnych w surowicy (SAA – serum amyloid associated protein), które są białkami ostrej fazy i rosną w procesie zapalnym w ciągu 24 godzin nawet 1000-krotnie. Amyloidoza jest limfoproliferacyjnym typem gammapatii i charakteryzuje się, w przypadku szpiczaka (*plasmocytoma*), niekontrolowanym rozplemem pojedynczego klonu komórek B, produkujących przeciwciała monoklonalne o identycznym idiotypie. Amyloidoza, ze względu na stałą progresję i nieuleczalność, nazywana jest także „nowotworem bezkomórkowym”.

Przykładem chorób przewlekłych, gdzie proces zapalny przekracza swoje kompetencje obronne, jest przewlekłe zapalenie żołądka i miażdżyca. Przewlekłe zapalenie żołądka, oprócz typowych zmian zapalnych, manifestuje się metaplastją jelitową i prowadzi do powstania raka gruczołowego żołądka. Często przewlekłemu zapaleniu żołądka towarzyszy bakteria *Helicobacter pylori*, efektem czego może być rozplem tkanki limfatycznej żołądka i powstanie chłoniaka. Uważa się, że przewlekłe zapalenie żołądka wywołane tą bakterią jest powodem pięciokrotnie większego ryzyka indukcji raka niż u osób wolnych od *Helicobacter pylori* (3, 4). Podobnie rozwój raka o ok. 3% jest większy przy autoimmunologicznym zapaleniu żołądka, które jest wynikiem działania przeciwciał przeciwko komórkom żołądka, szczególnie przeciwko enzymom, np. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-azie (5, 13).

*Helicobacter pylori* jest powodem zapalenia i odczynów immunologicznych w żołądku z powstaniem cytokin, tj. IL-1, IL-6, IL-8 i TNF w komórkach nabłonkowych i aktywacją neutrofilów. Neutrofile m.in. rozpoznają tzw. wzorce molekularne związane z patogenami (patogen associated molecular patterns – PAMP), tj. konserwatywne ewolucyjnie struktury obecne na powierzchni patogenów, np. LPS (lipopolisacharyd), DNA zawierające nieetylowane sekwencje CpG, dwuniciowe wirusy RNA, mannany) – (11). Struktur tych nie mają komórki kręgowców. Są one rozpoznawane przez tzw. receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors – PRR), obecne na powierzchni fagocytów. Na powierzchni komórek są także receptory TLR-podobne (Toll-like receptors – nazwa toll pochodzi od zmutowanego genu kodującego jeden z receptorów u larw muszki owocowej *Drosophila melanogaster*), pełniące rolę obronną przeciwko bakteriom (1). Neutrofile, np. aktywowane

przez bakterie, mogą po rozpadzie wyrzucić z siebie nici DNA, które oblepiają bakterie z następowym niszczeniem ich przez enzymy obecne w ziarnistościach neutrofilii (elastaza, katepsyna G, MPO – mieloperoksydaza, żelatynaza). Taka nić – NET (neutrophil extracellular trap) jest formą „zewnętrznej fagocytozy”, co wyraźnie różni się od fagocytozy wewnątrzkomórkowej (6).

*Helicobacter pylori* wydziela ureazę, rozkładającą mocznik do chlorku amonu oraz monochloraminę, fosfolipazę i proteazę (rozkładające kompleksy lipidowo-glikoproteinowe), toksynę wakuolizującą (VacA) i toksynę związaną z cytokinami A (CogA) silnie stymulujące produkcję interleukiny 8. W efekcie może dojść do metaplastji żołądkowej w dwunastnicy i powstania w niej wrzodu. Pobudzone zostają także limfocyty T i B, a te ostatnie zaktywowane przez komórki T tworzą grudki chłonne, z których mogą powstać chłoniaki żołądka typu MALT-oma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma). Są to pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej (extranodal marginal zone lymphoma). Z tego wniosek, że *Helicobacter pylori* może być współodpowiedzialny zarówno za powstanie raka, jak i chłoniaka żołądka, ale obu nowotworów nie spotyka się jednocześnie u tego samego pacjenta. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana.

Miażdżycza jest przykładem procesu zapalnego, w którym monocyty przeobrażają się w makrofagi i pochłaniają lipoproteiny, a zwłaszcza utlenione LDL (low-density lipoprotein – lipoproteiny o niskiej gęstości), stając się komórkami piankowatymi. Makrofagi produkują także IL-1, TNF, białka chemotaktyczne dla monocytów – MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – monocytarny czynnik chemotaktyczny i aktywujący), co zwiększa nie tylko zdolność adhezji leukocytów, ale jest powodem dalszego wędrowania leukocytów do płytki miażdżycowej (11). Produkują także toksyczne związki tlenu do oksydacji LDL i czynniki wzrostu, uczestniczące w proliferacji miocytów gładkich ściany naczyń o charakterze mono- lub oligoklonalnym. W blaszce miażdżycowej obecne są również limfocyty CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>, ale ich rola nie została jeszcze dokładnie poznana. Przypuszcza się także, że wpływ na miażdżycę mają zakażenia wirusem herpes i cytomegalii oraz *Chlamydia pneumoniae*, ale teza ta nie jest w pełni udowodniona. Reasumując można powiedzieć, że miażdżycza to przewlekłe zapalenie ściany naczyniowej spowodowane działaniem różnych czynników, w której odpowiedź ustroju może czasem być zbyt silna w stosunku do bodźca patogenicznego.

### Immunopatologia

Reakcja nadwrażliwości typu I (uczulenie i anafilaksja) jest szybką odpowiedzią spowodowaną interakcją alergenu z przeciwciałami IgE, wcześniej związanymi z powierzchnią komórek tucznych i bazofilów u osobnika uczulonego. Faza późna to naciek eozynofilów i mastocytów z wytworzeniem mediatorów pier-

wotnych (histaminy, heparyny, adenozyne, obojętne proteazy) i mediatorów wtórnych (leukotrienów, prostaglandyny D, PAF – czynnika pobudzającego płytki (platelet-activating factor), cytokin – TNF, IL-1, IL-4, IL-5 i IL-6 oraz chemokin). W efekcie komórki te potęgują i prolongują odpowiedź zapalną mimo braku dodatkowej stymulacji alergenu.

Z kolei reumatoidalne zapalenie stawów – RA (rheumatoid arthritis) w obrazie morfologicznym charakteryzuje się rozplemem synowocytów, tworzeniem guzków złożonych z limfocytów T CD4<sup>+</sup>, plazmocytów i makrofagów, naciekiem granulocytów obojętnochołnych wokół nowo powstałych naczyń oraz złożeń włókniaka, jak również wzrostem aktywności osteoklastów w tkance kostnej, co prowadzi do jej uszkodzenia (8). Chrzątka stawowa zostaje uszkodzona i pojawia się łuszcza (*pannus*), która może ulec zwłóknieniu oraz wapnieniu, jak również często wypełnia całkowicie jamę stawową i usztywnia staw. RA jako choroba układowa manifestuje się także powstaniem guzków w różnych narządach, zbudowanych z centralnej martwicy włóknikowej otoczonej makrofagami, limfocytami i plazmocytami. Mechanizm choroby opiera się na pobudzeniu limfocytów T, które, produkując cytokiny, aktywują makrofagi, synowocyty i limfocyty B. Ponadto limfocyty T wykazują wysoką ekspresję liganda RANK (receptor activator for nuclear factor kappa B – aktywator receptora dla czynnika jądrowego kappa B), który pobudza osteoklasty do resorpcji kości. RA sprzyja także rozwojowi skrobiawicy (2).

Do chorób autoimmunizacyjnych zalicza się wiele jednostek chorobowych, w których odpowiedź swoista jest skierowana przeciwko jednemu narządowi lub typowi komórek, powoduje miejscowe zniszczenie tkanki lub choroby uogólnione, gdzie zmiany są w licznych narządach (tzw. kolagenozy). Czasem w tkankach pojawia się fibrynoide zawierający włóknik, IgG, IgM, składową C3 dopełniacza, GAG (glikozaminoglikany), aminokwasy, ale brak tu kolagenu. Fibrynoide, który pochodzi częściowo z krwi, a częściowo z depolimeryzowanej istoty podstawowej tkanki łącznej, ma złożone właściwości. Z jednej strony ma on zdolność taksji granulocytów, np. w guzkowym zapaleniu tętnic lub nie posiada tej cechy, np. w toczeniu rumieniowatym. A więc indukuje – lub nie – proces zapalny. W końcu należy także wspomnieć, że w niektórych zapaleniach autoimmunologicznych brak jest apoptozy komórek rozpoznających i uszkadzających własne tkanki ustroju, podobnie jak ma to miejsce w procesach postępowych.

### Choroby autozapalne

To rzadko spotykane u ludzi procesy dziedziczne, charakteryzujące się mutacją w obrębie genów kodujących NALP 3 (kriopirynę) z powstaniem zapalenia bez czynnika zakaźnego (6). Kriopiryna jest białkiem należącym do cząsteczek NLR, które są receptorami

rozpoznającymi wzorce – PRR (pattern recognition receptors), obecnymi w cytoplazmie lub w połączeniu z błonami np. z siateczką śródplazmatyczną czy mitochondriami. Służą do wykrywania zakażeń wirusowych i niektórych bakterii wewnątrz komórki. Następuje wówczas spontaniczna aktywacja inflamasomu, co prowadzi do produkcji dużej ilości IL-1 beta i innych cytokin nieswoiście aktywujących odpowiedź zapalną. Pojawia się 2-3-dniowa gorączka, zapalenie stawów i spojówek oraz pokrzywka. Inflamasom jest kompleksem aktywującym prokaspazę 1, która z kolei przecina i aktywuje prekursorzy niektórych cytokin prozapalnych, np. ASC (apoptosis associated speck-like protein) – cząsteczka białkowa związana z apoptozą. W przypadku aktywacji inflamasomu przez produkty drobnoustrojów, stres lub działanie toksyn bakteryjnych powstają pory w błonie komórki. Kaspaza 1 aktywowana przez inflamasom pobudza wówczas białko SREBP (sterol regulatory element binding protein – białko wiążące składnik regulujący sterole). Zwiększa to syntezę cholesterolu i usprawnia rekonstrukcję błony komórkowej.

W końcu należy wspomnieć, że czynnik uszkadzający, w organizmie uprzednio obciążonym tzw. chorobami z niedoborów immunologicznych, zarówno pierwotnych, jak i wtórnych, działa ze zdwojoną siłą i z reguły prowadzi do szybkiej jego śmierci (15). Przykładem takich chorób jest: ciężki skojarzony niedobór odporności (severe combined immunodeficiency – SCID) charakteryzujący się brakiem limfocytów T i B lub tylko brakiem limfocytów T, izolowany niedobór IgA, wskutek niewydolności plazmacytów, zespół di George'a, czyli niedobór limfocytów T wskutek niedorozwoju grasic, AIDS (acquired immunodeficiency syndrome – zespół nabytego niedoboru immunologicznego) u ludzi i jego odpowiedniki u zwierząt, np. FAIDS u kotów (feline acquired immunodeficiency syndrome) oraz przewlekła choroba ziarniniakowa – CGD (chronic granulomatous disease), czyli wrodzone zaburzenie bakteriobójczej funkcji leukocytów. Leukocyty nie produkują wówczas H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nadtlenków i innych aktywnych rodników wskutek niedoboru oksydazy fosforanu dwunukleotydu nikotynoamidoadenowego (NADPH). Podobne konsekwencje obserwuje się przy niedoborze dehydrogenazy G-6-P-ej lub mieloperoksydazy.

Reasumując, zapalenie jest z reguły zjawiskiem bardzo korzystnym dla organizmu, pozwalającym na zniszczenie patogenu zapaleniotwórczego i całkowitą lub częściową odbudowę struktury uszkodzonych tkanek i narządów. Czasem jednak przekracza swoje kompetencje obronne i „tli” się miesiącami lub latami, pozostawiając po sobie trudne lub niemożliwe do odbudowy zmiany. Zapalenie może prowadzić wówczas do śmierci organizmu lub, paradoksalnie, jest powodem proliferacji nowych komórek, ale już o charakterze nowotworowym.

## Piśmiennictwo

1. Broad A., Jones D. E., Kirby J. A.: Toll-like receptor (tlor) response tolerance: a key physiological „damage limitation” effect and an import potential opportunity for therapy. *Curr. Med. Chem.* 2005, 13, 2487-2502.
2. Davidson A., Diamond B.: Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 340-347.
3. Fox J. G., Wang T. C.: Helicobacter pylori – not a good bug after all. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 829-835.
4. Fuchs C. S., Mayer R. J.: Gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 32-38.
5. Funk C. D.: Prostaglandins and leukotriens: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001, 294, 1871-1878.
6. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): Immunologia. PWN, Warszawa 2007.
7. Kiselyov A., Balakin K. V., Tkachenko S. E.: VEGF/VEGFR signalling as a target for inhibiting angiogenesis. *Expert. Opin. Invest. Drugs* 2007, 16, 83-107.
8. Lee D. M., Weinblatt M. E.: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001, 358, 903-909.
9. Rane S. G., Reddy E. P.: Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene* 2000, 19, 5662-5670.
10. Robbins: Patologia. Elsevier, Urban i Partner, Wrocław 2007.
11. Ross R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115-120.
12. Saito T., Gale J. R.: Principles of intracellular viral recognition. *Curr. Opin. Immunol.* 2007, 19, 17-23.
13. Sepulveda A. R.: Molecular testing of Helicobacter pylori – associated chronic gastritis and premalignant gastric lesions: clinical implications. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001, 32, 377-381.
14. Shintani T., Klionsky D. J.: Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science* 2004, 306, 390-395.
15. Stachura J., Domagała W. (red.): Patologia, znaczy słowo o chorobie. T. I. Patologia ogólna. PAU, Kraków 2003.
16. Tsokos G. D.: Lymphocytes, cytokines, inflammation and immune trafficking. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1995, 7, 376-384.
17. Yamaguchi Y., Yoshikawa K.: Cutaneous wound healing: an uptake. *J. Dermatol.* 2001, 28, 521-525.
18. Vincent J. L.: Cardiovascular alterations in septic shock. *J. Antimicrob. Chemother. Suppl. A.* 1998, 41, 9-15.

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