

Received: 2015.04.03
Accepted: 2016.11.16
Published: 2017.02.15

Chemeryna – rola w patologii człowieka

The role of chemerin in human disease

Magdalena Stojek

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Tkanka tłuszczowa jest nie tylko miejscem magazynowania triacylogliceroli, ale również największym pod względem masy i liczby wytwarzanych biologicznie aktywnych substancji narządem endokrynnym. Komórki tkanki tłuszczowej, w tym adipocyty, syntetyzują i wydzielają do krążenia wiele aktywnych biologicznie substancji nazywanych adipokinami. Adipokiny, które wykazują aktywność cytokin, nazywa się często adipocytokinami. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się adipocytokinie, jaką jest chemeryna. Chemeryna jest białkiem syntetyzowanym głównie w tkance tłuszczowej i wątrobie, jako nieaktywna preprochemeryna. Po wewnątrzkomórkowej hydrolizie, pozbawiona N-końcowego 20-aminokwasowego polipeptydu, jest wydzielana do krwi jako nieaktywna biologicznie prochemeryna. Z prochemeryny powstaje następnie aktywna biologicznie chemeryna. Odszczepienie C-końcowego fragmentu różnej długości przez obecne we krwi i tkankach proteazy biorące udział w procesach zapalnych, procesie krzepnięcia i fibrynolizie powoduje powstanie wielu postaci chemeryny, zarówno aktywnych jak i nieaktywnych biologicznie.

W ostatnich kilkunastu latach wzrosła liczba publikacji dotyczących funkcji chemeryny w patologii człowieka. Prawdopodobnie uczestniczy w procesach zapalnych, zespole metabolicznym, chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz chorobach przewodu pokarmowego. W artykule przedstawiono najnowsze dane dotyczące chemeryny oraz jej potencjalnej roli w patologii człowieka z uwzględnieniem zwłaszcza przewodu pokarmowego. Opublikowane do tej pory wyniki badań sugerują, że chemeryna stanowi ważny łącznik między masą tkanki tłuszczowej, metabolizmem organizmu a reakcjami układu odpornościowego i stanem zapalnym, a tym samym odgrywa ważną rolę w patofizjologii człowieka.

Słowa kluczowe:

chemeryna • adipocytokiny • adipokiny • zespół metaboliczny • otyłość • cukrzyca • łuszczyca • choroba wieńcowa • przewlekłe zapalenie trzustki

Summary

Adipose tissue is not merely a storage depot of triacylglycerols but also a major endocrine organ. Its cells, including adipocytes, synthesize and secrete a range of biologically active molecules termed adipokines. Adipokines that display the properties of cytokines are often called adipocytokines. In recent years there has been increasing interest in a new adipokine called chemerin. Chemerin is a protein synthesized mostly by the adipose tissue and the liver as inactive pre-pro-chemerin. After the intracellular hydrolytic cutting off of the 20-amino-acid N-terminal polypeptide, it is secreted into the bloodstream as inactive pro-chemerin. Biologically active chemerin is then derived from pro-chemerin after cleavage of the C-terminal fragment by serum proteases involved in inflammation, coagulation and fibrinolysis. Proteolytic cleavage leads to formation of several chemerin-derived peptides, both biologically active (often with opposing functions) and inactive.

Within the last decade, there has been a growing number of publications regarding the role of chemerin in human disease. It seems to be implicated in the inflammatory response, metabolic syndrome, cardiovascular disease and alimentary tract disorders.

Keywords:	The article presents the most recent information on the role of chemerin in human disease, and specifically alimentary tract disorders. The available evidence suggests that chemerin is an important link between adipose tissue mass, metabolic processes, the immune system and inflammation, and therefore plays a major role in human pathophysiology. chemerin • adipocytokines • adipokines • metabolic syndrome • obesity • diabetes • psoriasis • coronary artery disease • chronic pancreatitis.
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1231610
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3795
Word count:	2658
Tables:	1
Figures:	–
References:	69

Adres autorki: lek. Magdalena Stojek, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. M. Smoluchowskiego 17, 80-952 Gdańsk; e-mail: mstojek@gumed.edu.pl

WSTĘP

Od dawna wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko miejscem magazynowania triacylogliceroli, ale również narządem endokrynnym, syntetyzującym i wydzielającym do krwi ponad 600 biologicznie czynnych substancji, zwanych adipokinami [6,27]. Spośród adipokin, syntetyzowanych i wydzielanych do krwi przez tkankę tłuszczową (zarówno przez adipocyty jak i inne komórki) ważną rolę w patologii człowieka odgrywają adipokiny wykazujące aktywność cytokin, zwane adipocytokinami. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się adipocytokinie, jaką jest chemeryna.

Chemeryna została po raz pierwszy zidentyfikowana w 1997 r. w badaniach nad patogenezą łuszczycy, jako produkt genu *TIG2*, ulegającego wzmożonej ekspresji w skórze osób z łuszczycą pod wpływem tazarotenu (stąd nazwa genu: *TIG2* - tazarotene-induced gene 2) [40]. Pierwsze prace wskazywały, że chemeryna uczestniczy w hamowaniu proliferacji keratynocytów w odpowiedzi na aktywację receptora kwasu retinowego (RAR - retinoic acid receptor), stąd alternatywna nazwa genu *RAR-RES2* (retinoic acid receptor responder 2) [45].

Chemeryna jest ligandem receptora CMKLR1 (zwanego też ChemR23 lub GPCR-DEZ) sprzężonego z białkiem G, występującego m.in. w komórkach układu odpornościowego, tkance tłuszczowej, kościach, łożysku, płucach i sercu [45]. Związanie aktywnej chemeryny z receptorem ChemR23 powoduje napływ makrofagów i komórek dendrytycznych do tkanek objętych procesem zapalnym [64]. Może to tłumaczyć rolę chemeryny w łuszczycy [2,41].

Wyniki badań wskazują, że wewnątrzkomórkowa sygnalizacja zachodząca po przyłączeniu chemeryny do receptora, w zależności od typu komórek, może być związana ze zmianami stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia, cAMP oraz procesami fosforylacji niektórych kinaz białkowych.

W następnych latach zidentyfikowano dwa inne receptory dla chemeryny: GPR-1 (G-protein coupled receptor 1) i chemokine (C-C motif) receptor-like (CCRL) 2. GPR-1 jest obecny w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych oraz w niewielkich ilościach na powierzchni błony komórkowej leukocytów. Funkcja receptorów GPR1 i CCRL2 jest wciąż nieznana.

W badaniach na myszach najwyższą ekspresję mRNA chemeryny stwierdzono w łożysku i wątrobie, natomiast o połowę niższą w tkance tłuszczowej. W pozostałych badanych narządach, w tym w żołądku i jelitach, poziom mRNA chemeryny był stosunkowo niewielki [21]. W tkance tłuszczowej wykazano natomiast wyższy niż w innych narządach poziom mRNA receptora chemeryny - ChemR23. W wątrobie, w której stwierdzono najwyższy poziom mRNA chemeryny, wykazano jedynie śladowe ilości mRNA receptora ChemR23. Stosunkowo niewielką ilość mRNA ChemR23 stwierdzono w jelicie grubym i żołądku [21]. Tego typu badań porównawczych nie przeprowadzono w tkankach człowieka. Można jedynie przypuszczać, że podobne ilościowe rozmieszczenie mRNA chemeryny i mRNA ChemR23 występuje u człowieka. Z całą pewnością można stwierdzić, że chemeryna jest syntetyzowana w tkance tłuszczowej człowieka [4,49,52].

Chemeryna jest syntetyzowana jako nieaktywna preprochemeryna. Jest to białko o masie cząsteczkowej 18 kDa,

zbudowane ze 163 aminokwasów. Po odcięciu (hydroлизie) N-końcowego polipeptydu zbudowanego z 20 aminokwasów (reakcja katalizowana przez stosunkowo mało poznaną proteazę) powstaje prochemeryna, zbudowana z 143 aminokwasów (zawierająca aminokwasy: 21-163 występujące w preprochemerynie). Jest niemal całkowicie nieaktywna biologicznie. Z prochemeryny powstaje aktywna biologicznie chemeryna. Jej aktywacja wymaga ograniczonej proteolizy C-końcowego fragmentu (odłączenia fragmentu polipeptydowego) przez obecne we krwi lub tkance proteazy biorące udział w reakcjach zapalnych, procesie krzepnięcia i fibrynolizie. Należą do nich m.in. katepsyny G i K, karboksypeptydazy N i B, a także elastaza leukocytów [18]. W zależności od wielkości odłączonego od prochemeryny łańcucha polipeptydowego powstają pochodne chemeryny różniące się w znacznym stopniu aktywnością biologiczną od stosunkowo najbardziej aktywnej pochodnej Chem-157 (zawierającej aminokwasy: 21-157) do nieaktywnej pochodnej Chem-152 (zawierającej aminokwasy: 21-152) [68]. Niektóre proteazy, np. proteinaza 3, chymaza komórek tucznych oraz enzym konwertujący angiotensynę I (znany jako ACE) przekształcają natomiast postaci aktywne do nieaktywnych [23].

Różne pochodne chemeryny mogą wykazywać przeciwstawne właściwości biologiczne, np. Chem-157 wywiera silne działanie chemotaktyczne i uczestniczy we wczesnej odpowiedzi zapalnej, natomiast Chem-154 działa przeciwzapalnie przez hamowanie aktywacji makrofagów [17].

Autorzy niedawno opublikowanej pracy (Banas i wsp., 2013) sugerują, że chemeryna może wykazywać działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne [3].

CHEMERYNA A STAN ZAPALNY

Chemeryna, przez wpływ na receptor ChemR23, jest ważnym elementem układu odpornościowego, uczestniczącym zarówno w początkowych etapach ostrego stanu zapalnego, jak i w jego wygaszaniu [38]. Pierwszą opisaną funkcją chemeryny była stymulacja chemotaksji niedojrzałych komórek dendrytycznych i makrofagów [64]. Receptory chemeryny znajdują się także na powierzchni błony komórkowej limfocytów NK [43,64]. Stwierdzono, że stężenie chemeryny w surowicy koreluje z markerami stanu zapalnego, takimi jak CRP i cytokiny prozapalne (czynniki martwicy nowotworu - tumor necrosis factor alpha -TNF- α , interleukina 6) [35,61].

Opisano podwyższone stężenie chemeryny w surowicy krwi w wielu chorobach zapalnych, w tym nieswoistych chorobach zapalnych jelit [62], w toczniowym zapaleniu nerek (zwiększona ekspresja chemeryny w komórkach cewek nerkowych) [13], w reumatoidalnym zapaleniu stawów [26] oraz w łuszczycy (w świeżych zmianach skórnych, gdzie ekspresja chemeryny koreluje z obecnością komórek dendrytycznych i granulocytów obojętnożłonnych) [2]. Wykazano także obecność chemeryny

w śródbłonku naczyń krwionośnych w obrębie zmian skórnych w przebiegu tocznia [59].

U myszy pozbawionych receptora chemeryny obserwowano łagodniejszy przebieg eksperymentalnie wywołanego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia oraz słabiej wyrażony naciek zapalny w obrębie mózgu [22]. Podobnie łagodniejszy przebieg zapalenia dróg oddechowych obserwowano u myszy ChemR23^{-/-} narażonych na działanie dymu tytoniowego [14]. U myszy pozbawionych receptora ChemR23 obserwowano cięższy przebieg zapalenia płuc wywołanego przez dooskrzelową podaż lipopolisacharydu (LPS). Jednoczesne podanie chemeryny i LPS wiązało się z mniejszym nasileniem nacieku granulocytarnego i mniejszym wytwarzaniem cytokin (TNF, IL-1 β , IL-6) [37].

Natomiast w badaniu nad chemicznym zapaleniem otrzewnej stwierdzono, że zarówno sama chemeryna, jak i jej pochodna Chem15, zmniejszały wytwarzanie cytokin prozapalnych przez działanie na ten sam receptor [11].

Te pozornie sprzeczne obserwacje mogą wskazywać, że za pro- lub przeciwzapalne działanie chemeryny odpowiadają jej różnorodne pochodne, czyli krótkołańcuchowe peptydy zdolne do wiązania się z tym samym receptorem. W zależności od miejscowych warunków, w tym rodzaju obecnych w tkance proteaz, może następować rozszczepienie cząsteczki chemeryny w różnych punktach, co prowadzi do powstania pochodnych o odmiennym działaniu. Wydaje się, że niektóre z opisanych krótkołańcuchowych pochodnych chemeryny będą mogły w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu farmakologicznym osób z różnymi chorobami zapalnymi [67].

Resolwina E1 (RvE1), pochodna kwasu eikozapentaenowego, jest ligandem receptora R23, uczestniczącym z wygaszaniu procesu zapalnego przez hamowanie chemotaksji limfocytów T i sekrecji cytokin prozapalnych oraz stymulację fagocytozy neutrofilii, które uległy apoptozie. Wiążąc się z receptorem R23 działa przeciwstawnie do chemeryny [31].

Trwają również prace nad syntetycznymi analogami pochodnych chemeryny, zarówno o działaniu pro-, jak i przeciwzapalnym. Wydaje się, że mogłyby w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu trudno gojących się ran (chemerin 15) oraz chorób o podłożu alergicznym (chemerin 9) [9,10,16,69].

CHEMERYNA W CHOROBYCH PRZEWODU POKARMOWEGO

Istnieje stosunkowo niewiele prac poświęconych roli chemeryny w chorobach przewodu pokarmowego. Stwierdzono, że stężenie chemeryny w surowicy jest podwyższone w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, przy czym nie wykazano jednoznacznie korelacji ze stopniem zaawansowania choroby [62].

Podwyższone stężenie chemeryny w surowicy występuje w zaawansowanym przewlekłym zapaleniu trzustki [1]. Koreluje ze stężeniem cytokin (mierzonym w surowicy krwi) uczestniczących w patogenezie włóknienia tego narządu, tj. transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) oraz płytkowego czynnika wzrostu BB (PDBG-BB).

Wiadomo, że chemeryna powoduje wzrost syntezy mRNA TGF-beta 1 w makrofagach [11]. Stężenie chemeryny w surowicy pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki nie korelowało z BMI ani masą ciała, ani też z biomarkerami stanu zapalnego. Było porównywalne w podgrupie pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Spożywanie alkoholu nie miało wpływu na stężenie chemeryny we krwi. Uzyskane wyniki mogą świadczyć o udziale chemeryny w patogenezie włóknienia w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki [28].

Wyniki badań nad ekspresją genu kodującego chemerynę w chorobach wątroby były rozbieżne. Kenji i wsp. stwierdzili, że stężenie chemeryny w surowicy obniżało się wraz z pogorszeniem funkcji anabolicznej wątroby. Częściowo można to wytłumaczyć tym, że znaczna część krążącej chemeryny jest wytwarzana w wątrobie [1].

Od dawna wiadomo o częstym występowaniu powikłań metabolicznych przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Tym bardziej interesujące wydają się zaobserwowane w pracy polskich autorów zmiany stężenia chemeryny w surowicy krwi u pacjentów z tą chorobą. W przewlekłym zapaleniu wątroby typu C stwierdza się podwyższone stężenie chemeryny w surowicy, przy czym najwyższe stężenia obserwuje się u osób ze stosunkowo niewielkim nasileniem stanu zapalnego [32]. W miarę progresji włóknienia i martwicy miększu wątroby stężenie chemeryny w surowicy obniża się, co można tłumaczyć wiązaniem się jej z receptorami na powierzchni komórek stanu zapalnego oraz upośledzeniem aktywności metabolicznej wątroby, gdzie chemeryna jest fizjologicznie syntetyzowana.

Podobne zjawisko obserwuje się w przebiegu niealkoholowej tłuszczeniowej choroby wątroby, gdzie również stwierdzono podwyższenie stężenia chemeryny w surowicy u osób z wczesną postacią choroby i stopniowe zmniejszanie się w miarę progresji zmian martwiczo-zapalnych [33].

Chemeryna może wpływać na progresję nowotworów przewodu pokarmowego. Kumar i wsp. [34] wykazali wzmożoną ekspresję genu kodującego chemerynę w miofibroblastach wyizolowanych z raka płaskonabłonkowego przełyku. Stwierdzono także, że pod wpływem substancji wydzielanych przez miofibroblasty guza dochodzi do migracji komórek mezenchymalnych macierzy, które odgrywają ważną, choć jeszcze nie do końca zdefiniowaną rolę w inwazyjnym wzroście nowotworu oraz angiogenezie. Podanie przeciwciał neutralizujących chemerynę powodowało zahamowanie migracji.

U pacjentów z rakiem żołądka podwyższone stężenie chemeryny w surowicy było również czynnikiem ryzyka zaawansowanego raka oraz obecności raka typu rozlanego. W badaniach *in vitro* chemeryna zwiększała inwazyjność komórek raka [60].

Rola chemeryny w procesie nowotworzenia w obrębie przewodu pokarmowego jest jednak niewyjaśniona. Lin i wsp. [36] oceniali ekspresję chemeryny w obrębie nacieku raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z tkanką wokół guza. Stwierdzono, że ekspresja chemeryny była istotnie niższa w tkance guza w porównaniu z sąsiadującym mięszem wątroby i korelowała negatywnie z wielkością guza. Niska ekspresja chemeryny była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, co tłumaczono wpływem tej adipokiny na napływ komórek NK.

CHEMERYNA W OTYŁOŚCI I ZESPOLE METABOLICZNYM

Stosunkowo mało wiadomo na temat czynników regulujących biosyntezę chemeryny w tkance tłuszczowej. Wykazano, że w eksplantach tkanki tłuszczowej człowieka insulina stymuluje, metformina hamuje, a androgeny (testosteron) i estrogeny (17 beta-estradiol) nie wpływają na biosyntezę chemeryny [49]. Stymulujący wpływ insuliny na syntezę chemeryny stwierdzono również w szczurzych adipocytach [54]. Jednak inne prace wskazują, że insulina stymuluje uwalnianie chemeryny z ludzkich adipocytów, ale nie wpływa na wewnątrzkomórkowe stężenie tej adipocytokiny [4]. Ekspresja genu kodującego chemerynę jest regulowana dietą w tkance tłuszczowej szczurów. U szczurów głodzonych stwierdzono znaczne obniżenie ekspresji mRNA chemeryny w tkance tłuszczowej. Karmienie po okresie głodzenia powodowało powrót mRNA chemeryny do wartości kontrolnych. Zmiany w ekspresji genu chemeryny w tkance tłuszczowej korelowały ze zmianami masy ciała, masy tkanki tłuszczowej oraz ze stężeniem chemeryny w surowicy krwi [54]. Natomiast zmiany stężenia chemeryny w surowicy pod wpływem głodzenia/karmienia korelowały ze zmianami stężenia insuliny [54]. Jest to kolejny dowód na to, że insulina może regulować biosyntezę chemeryny w tkance tłuszczowej. Wyniki tych badań sugerują również, że stan odżywienia organizmu może wpływać na poziom ekspresji genu w tkance tłuszczowej i stężenie krążącej we krwi chemeryny. Nie stwierdzono wpływu głodzenia/karmienia na ekspresję genu kodującego chemerynę w wątrobie [54]. Hipertrofia adipocytów i przewlekły proces zapalny, stany charakterystyczne dla osób otyłych, również indukują ekspresję genu kodującego chemerynę [5]. W hodowli komórkowej (linia komórkowa 3T3-L1) interleukina-1beta zwiększa poziom mRNA chemeryny i sekrecję chemeryny do medium hodowlanego [31]. TNF- α również stymuluje ekspresję genu kodującego chemerynę w hodowli komórkowej linii 3T3-L1 oraz w hodowli pierwotnej adipocytów [42]. Reasumując, są podstawy doświadczalne, by twierdzić, że ekspresja genu kodującego chemerynę, a przez to stężenie chemeryny we krwi są regulowane stanem odżywienia, stężeniem insuliny oraz niektórymi cytokin (IL-1 β , TNF- α).

Stężenie chemeryny jest podwyższone w surowicy krwi osób otyłych [21]. Wiadomo, że koreluje zarówno ze wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI), jak też stosunkiem obwodu talii do bioder (waist-to-hip ratio, WHR) oraz masą tkanki tłuszczowej [50]. Wykazano także korelację ze stężeniem glukozy w surowicy, stężeniem insuliny, triacylogliceroli, cholesterolu, jak również wartością ciśnienia skurczowego krwi [8,15,24].

Zmniejszenie masy ciała, zarówno u pacjentów poddawanych zabiegom bariatrycznym, jak i pod wpływem połączenia diety i wysiłku fizycznego, powoduje zmniejszenie stężenia chemeryny w surowicy [44,48].

Chemeryna jest niezbędna w procesie różnicowania preadipocytów do adipocytów [39], co jest warunkiem przyrastania masy tkanki tłuszczowej [21]. Jej udział w przyroście tkanki tłuszczowej jest zależny także od stymulacji angiogenezy, przez indukowanie proliferacji komórek śródbłonna i wpływ na tworzenie się naczyń włosowatych [29]. Ekspresja receptora chemeryny na powierzchni komórek śródbłonna wzrasta pod wpływem cytokin prozapalnych [29].

Na modelu zwierzęcym (transgenicznym myszy „knock-out” pozbawionych funkcjonalnego genu *CMKLR1* (*CMKLR1*^{-/-}) w całym organizmie) wykazano, że brak receptora chemeryny wiąże się z mniejszą masą ciała, mniejszą zawartością tkanki tłuszczowej oraz mniejszym przyrostem tkanki tłuszczowej indukowanym dietą. Zwierzęta pozbawione receptora Chem23R przyjmowały też mniej pokarmu, co może wskazywać na rolę chemeryny w regulacji łaknienia [19].

Wiadomo, że biała tkanka tłuszczowa charakteryzuje się stosunkowo dużym stężeniem chemeryny oraz znaczną ekspresją receptora Chem23R [7,21]. Obecność w białej tkance tłuszczowej enzymów proteolitycznych, takich jak katepsyny, tryptaza, chymaza czy też enzym konwertujący angiotensynę wskazuje, że może być miejscem zarówno aktywacji chemeryny, jak i inaktywacji jej postaci aktywnych [28,56]. Redukcja masy ciała pod wpływem wysiłku fizycznego powoduje jednoczesny spadek stężenia chemeryny i poprawę wykładników zespołu metabolicznego [47].

Mechanizm wpływu chemeryny na regulację stężenia glukozy nie doczekał się dotychczas jednoznacznej interpretacji. Stwierdzono, że myszy pozbawione receptora chemeryny (*CMKLR1*) charakteryzują się mniejszym przyrostem masy ciała pod wpływem diety bogato tłuszczowej w porównaniu z grupą kontrolną oraz statystycznie znamienne większą skłonnością do upośledzonej tolerancji glukozy [19]. Wydaje się, że upośledzona tolerancja glukozy jest spowodowana głównie niedostateczną sekrecją insuliny pod wpływem glukozy (glucose-dependent insulin secretion, GSIS) u myszy pozbawionych chemeryny lub jej receptora [19,55]. Warto zaznaczyć, że nie stwierdzono przy tym hiperglikemii na czczo u myszy z ogólnoustrojowym brakiem chemeryny lub jej receptora [19,55].

W ostatnich latach coraz więcej pisze się o indukowaniu przez otyłość przewlekłego uogólnionego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu. W miarę przyrastania tkanki tłuszczowej dochodzi w niej do zmian na poziomie komórkowym i molekularnym. Zwiększa się liczba makrofagów i komórek NK w tkance tłuszczowej [63]. U osób otyłych wzrasta stężenie markerów stanu zapalnego w surowicy, takich jak TNF- α czy IL-6 [30]. Źródłem tych cytokin jest prawdopodobnie tkanka tłuszczowa [58]. Korelacja otyłości oraz lokalnych i ogólnoustrojowych biomarkerów stanu zapalnego, na podstawie omówionych wyżej obserwacji, może sugerować związek przyczynowy między przyrostem masy tkanki tłuszczowej (tym samym zwiększonym wytwarzaniem chemeryny) a progresją procesu zapalnego.

CHEMERYNA W CHOROBI NIEDOKRWIENNEJ

Uwzględniając to, że otyłość i zespół metaboliczny predysponują do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, wydaje się, że chemeryna może odgrywać rolę również w chorobach układu krążenia. Dane na temat ekspresji chemeryny u pacjentów z chorobą wieńcową są rozbieżne. W badaniu Yana i wsp. [66] stwierdzono, że u pacjentów z chorobą wieńcową poddawanych koronarografii, w porównaniu z osobami z prawidłowym wynikiem koronarografii, stężenie chemeryny w surowicy było podwyższone i korelowało z ciężkością choroby wyrażonej jako liczba zajętych naczyń oraz punktacja w skali Gensiniego, niezależnie od innych czynników ryzyka choroby wieńcowej.

Podobne wyniki uzyskali Xiaotao i wsp. [65]. Natomiast Hah i wsp. [24], porównując grupę pacjentów z chorobą jednonaczyniową i wielonaczyniową, stwierdzili, że stężenie chemeryny w surowicy, chociaż wyższe w grupie pacjentów z chorobą wielonaczyniową, nie było niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkości choroby wieńcowej po uwzględnieniu m.in. profilu lipidowego. Autorzy nie badali jednak pacjentów bez choroby wieńcowej.

Za podwyższone stężenie chemeryny w chorobie wieńcowej może odpowiadać tkanka tłuszczowa nasierdziowa, znajdująca się między miokardium a osierdziem trzewnym. Tkanka tłuszczowa nasierdziowa, w odróżnieniu od tkanki tłuszczowej osierdzia, jest zaopatrywana w krew przez odgałęzienia tętnic wieńcowych. Z danych autopsyjnych wynika, że zwiększona objętość tkanki tłuszczowej nasierdziowej jest czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej niezależnym od wieku, BMI i obwodu w talii [51]. Już od kilku lat uważa się, że adipocytokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową nasierdziową mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju choroby wieńcowej [57].

Gao i wsp. [20] badali tkankę tłuszczową nasierdziową i podskórną osób poddawanych planowym zabiegom kardiochirurgicznym. W tkance tłuszczowej nasierdziowej osób z chorobą wieńcową stwierdzono podwyższoną ekspresję genu kodującego chemerynę w porównaniu z osobami bez choroby wieńcowej. Okazało się także, że

ekspresja genu kodującego chemerynę jest u tych osób większa w tkance tłuszczowej nasierdżiowej w porównaniu z tkanką tłuszczową podskórną. Stężenie chemeryny w surowicy było natomiast porównywalne w obu grupach. Poziom mRNA chemeryny w tkance tłuszczowej nasierdżiowej wykazywał korelację z ciężkością choroby wieńcowej wyrażoną w skali Gensiniego niezależnie od wieku, płci, BMI oraz obwodu w talii [20].

Wydaje się, że czynnikiem sprzyjającym chorobie wieńcowej może być lokalnie podwyższone stężenie chemeryny w nasierdżiowej tkance tłuszczowej (korelacja ze stężeniem chemeryny w surowicy daje rozbieżne wyniki).

PODSUMOWANIE

W ostatnich kilkunastu latach rośnie liczba badań nad potencjalną rolą chemeryny w różnych patologiach (tabela 1). Dokładne zrozumienie patomechanizmów, w które jest zaangażowana ta adipocytokina może się przyczynić w przyszłości do rozszerzenia możliwości terapeutycznych w wielu chorobach. Stanowiąc ważny łącznik między tkanką tłuszczową a reakcjami układu odpornościowego, w tym regulacją procesu zapalnego, różnorakie postaci biologiczne chemeryny mogą się okazać niezwykle istotne w leczeniu osób z chorobami cywilizacyjnymi.

Tabela 1. Stężenie chemeryny w wybranych jednostkach chorobowych

Jednostka chorobowa	Zmiany stężenia chemeryny	Piśmiennictwo
Przewlekła choroba nerek	↑ w surowicy	[46]
Nieswoiste choroby zapalne jelit	↑ w surowicy	[62]
Tocznikowe zapalenie nerek	↑ w tkance	[13]
Toczeń skórny	↑ w tkance	[59]
Łuszczyca	↑ w tkance	[2]
Otyłość	↑ w surowicy	[59,52]
Zespół metaboliczny	↑ w surowicy	[12]
Choroba wieńcowa	↑ w surowicy	[66]
Reumatoidalne zapalenie stawów	↑ w tkance	[26]
Przewlekłe zapalenie trzustki	↑ w surowicy	[1]
Niewydolność wątroby	↓ w surowicy	[25]
Rak wątrobowokomórkowy	↓ w tkance	[36]

↑ - wartości podwyższone, ↓ - wartości obniżone

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adrych K., Stojek M., Smoczynski M., Sledzinski T., Sylwia S.W., Swierczynski J.: Increased serum chemerin concentration in patients with chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.*, 2012; 44: 393-397
- [2] Albanesi C., Scarponi C., Pallotta S., Daniele R., Bosisio D., Madonna S., Fortugno P., Gonzalvo-Feo S., Franssen J.D., Parmentier M., De Pità O., Girolomoni G., Sozzani S.: Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 249-258
- [3] Banas M., Zabieglo K., Kasetty G., Kapinska-Mrowiecka M., Borowczyk J., Drukala J., Murzyn K., Zabel B.A., Butcher E.C., Schroeder J.M., Schmidtchen A., Cichy J.: Chemerin is an antimicrobial agent in human epidermis. *PLoS One*, 2013; 8: e58709
- [4] Bauer S., Bala M., Kopp A., Eisinger K., Schmid A., Schneider S., Neumeier M., Buechler C.: Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels *in vivo*. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012; 42: 1213-1220
- [5] Bauer S., Wanninger J., Schmidhofer S., Weigert J., Neumeier M., Dorn C., Hellerbrand C., Zimara N., Schäffler A., Aslanidis C., Buechler C.: Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) activation after excess triglyceride storage induces chemerin in hypertrophic adipocytes. *Endocrinology*, 2011; 152: 26-35
- [6] Blüher M., Mantzoros C.S.: From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 2015; 64: 131-145
- [7] Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J., Zimmet P., Jowett J., Collier G., Walder K., Segal D.: Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2007; 148: 4687-4694
- [8] Bozaoglu K., Segal D., Shields K.A., Cummings N., Curran J.E., Comuzzie A.G., Mahaney M.C., Rainwater D.L., VandeBerg J.L., MacCluer J.W., Collier G., Blangero J., Walder K., Jowett J.B.: Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 3085-3088
- [9] Cash J.L., Bass M.D., Campbell J., Barnes M., Kubes P., Martin P.: Resolution mediator chemerin15 reprograms the wound microenvironment to promote repair and reduce scarring. *Curr. Biol.*, 2014; 24: 1406-1414

- [10] Cash J.L., Bena S., Headland S.E., McArthur S., Brancalone V., Perretti M.: Chemerin15 inhibits neutrophil-mediated vascular inflammation and myocardial ischemia-reperfusion injury through ChemR23. *EMBO Rep.*, 2013; 14: 999-1007
- [11] Cash J.L., Hart R., Russ A., Dixon J.P., Colledge W.H., Doran J., Hendrick A.G., Carlton M.B., Greaves D.R.: Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 767-775
- [12] Chu S.H., Lee M.K., Ahn K.Y., Im J.A., Park M.S., Lee D.C., Jeon J.Y., Lee J.W.: Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS One*, 2012; 7: e34710
- [13] De Palma G., Castellano G., Del Prete A., Sozzani S., Fiore N., Loverre A., Parmentier M., Gesualdo L., Grandalino G., Schena F.P.: The possible role of ChemR23/Chemerin axis in the recruitment of dendritic cells in lupus nephritis. *Kidney Int.*, 2011; 79: 1228-1235
- [14] Demoor T., Bracke K.R., Dupont L.L., Plantinga M., Bondue B., Roy M.O., Lannoy V., Lambrecht B.N., Brusselle G.G., Joos G.F.: The role of ChemR23 in the induction and resolution of cigarette smoke-induced inflammation. *J. Immunol.*, 2011; 186: 5457-5467
- [15] Dong B., Ji W., Zhang Y.: Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Intern. Med.*, 2011; 50: 1093-1097
- [16] Doyle J.R., Krishnaji S.T., Zhu G., Xu Z.Z., Heller D., Ji R.R., Levy B.D., Kumar K., Kopin A.S.: Development of a membrane-anchored chemerin receptor agonist as a novel modulator of allergic airway inflammation and neuropathic pain. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 13385-13396
- [17] Du X.Y., Leung L.L.: Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, 2009; 41: 973-979
- [18] Du X.Y., Zabel B.A., Myles T., Allen S.J., Handel T.M., Lee P.P., Butcher E.C., Leung L.L.: Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 751-758
- [19] Ernst M.C., Haidl I.D., Zúñiga L.A., Dranse H.J., Rourke J.L., Zabel B.A., Butcher E.C., Sinal C.J.: Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance. *Endocrinology*, 2012; 153: 672-682
- [20] Gao X., Mi S., Zhang F., Gong F., Lai Y., Gao F., Zhang X., Wang L., Tao H.: Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2011; 10: 87
- [21] Goralski K.B., McCarthy T.C., Hanniman E.A., Zabel B.A., Butcher E.C., Parlee S.D., Muruganandan S., Sinal C.J.: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 28175-28188
- [22] Graham K.L., Zabel B.A., Loghavi S., Zuniga L.A., Ho P.P., Sobel R.A., Butcher E.C.: Chemokine-like receptor-1 expression by central nervous system-infiltrating leukocytes and involvement in a model of autoimmune demyelinating disease. *J. Immunol.*, 2009; 183: 6717-6723
- [23] Guillaubert A., Wittamer V., Bondue B., Godot V., Imbault V., Parmentier M., Communi D.: Role of neutrophil proteinase 3 and mast cell chymase in chemerin proteolytic regulation. *J. Leukoc. Biol.*, 2008; 84: 1530-1538
- [24] Hah Y.J., Kim N.K., Kim M.K., Kim H.S., Hur S.H., Yoon H.J., Kim Y.N., Park K.G.: Relationship between chemerin levels and cardio-metabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab. J.*, 2011; 35: 248-254
- [25] Imai K., Takai K., Hanai T., Shiraki M., Suzuki Y., Hayashi H., Naiki T., Nishigaki Y., Tomita E., Shimizu M., Moriaki H.: Impact of serum chemerin levels on liver functional reserves and platelet counts in patients with hepatocellular carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014; 15: 11294-11306
- [26] Kaneko K., Miyabe Y., Takayasu A., Fukuda S., Miyabe C., Ebisawa M., Yokoyama W., Watanabe K., Imai T., Muramoto K., Terashima Y., Sugihara T., Matsushima K., Miyasaka N., Nanki T.: Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: R158
- [27] Karcz K., Thomusch O.: Principles of Metabolic Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012
- [28] Karlsson C., Lindell K., Ottosson M., Sjöström L., Carlsson B., Carlsson L.M.: Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 3925-3929
- [29] Kaur J., Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeve H.S.: Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 391: 1762-1768
- [30] Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G.: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E745-E751
- [31] Kralisch S., Weise S., Sommer G., Lipfert J., Lossner U., Bluher M., Stumvoll M., Fasshauer M.: Interleukin-1 β induces the novel adipokine chemerin in adipocytes *in vitro*. *Regul. Pept.*, 2009; 154: 102-106
- [32] Kukla M., Zwirska-Korczala K., Gabriel A., Waluga M., Warakomska I., Szczygiel B., Berdowska A., Mazur W., Wozniak-Grygiel E., Kryczka W.: Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.*, 2010; 17: 661-667
- [33] Kukla M., Zwirska-Korczala K., Hartleb M., Waluga M., Chwist A., Kajor M., Ciupinska-Kajor M., Berdowska A., Wozniak-Grygiel E., Buldak R.: Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2010; 45: 235-242
- [34] Kumar J.D., Holmberg C., Kandola S., Steele I., Hegyi P., Tiszlavicz L., Jenkins R., Beynon R.J., Peeney D., Giger O.T., Alqahtani A., Wang T.C., Charvat T.T., Penfold M., Dockray G.J., Varro A.: Increased expression of chemerin in squamous esophageal cancer myofibroblasts and role in recruitment of mesenchymal stromal cells. *PLoS One*, 2014; 9: e104877
- [35] Lehrke M., Becker A., Greif M., Stark R., Laubender R.P., von Ziegler F., Lebherz C., Tittus J., Reiser M., Becker C., Göke B., Leber A.W., Parhofer K.G., Broedl U.C.: Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 161: 339-344
- [36] Lin W., Chen Y.L., Jiang L., Chen J.K.: Reduced expression of chemerin is associated with a poor prognosis and a lowered infiltration of both dendritic cells and natural killer cells in human hepatocellular carcinoma. *Clin. Lab.*, 2011; 57: 879-885
- [37] Luangsay S., Wittamer V., Bondue B., De Henau O., Rouger L., Brait M., Franssen J.D., de Nadai P., Huaux F., Parmentier M.: Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J. Immunol.*, 2009; 183: 6489-6499
- [38] Mariani F., Roncucci L.: Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm. Res.*, 2015; 64: 85-95
- [39] Muruganandan S., Parlee S.D., Rourke J.L., Ernst M.C., Goralski K.B., Sinal C.J.: Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 23982-23995
- [40] Nagpal S., Patel S., Jacobe H., DiSepio D., Ghosn C., Malhotra M., Teng M., Duvic M., Chandraratna R.A.: Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J. Invest. Dermatol.*, 1997; 109: 91-95
- [41] Nickoloff B.J.: Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J. Clin. Invest.*, 1999; 104: 1161-1164

- [42] Parlee S.D., Ernst M.C., Muruganandan S., Sinal C.J., Goralski K.B.: Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*, 2010; 151: 2590-2602
- [43] Parolini S., Santoro A., Marcenaro E., Luini W., Massardi L., Facchetti F., Communi D., Parmentier M., Majorana A., Sironi M., Tabetlini G., Moretta A., Sozzani S.: The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood*, 2007; 109: 3625-3632
- [44] Ress C., Tschoner A., Engl J., Klaus A., Tilg H., Ebenbichler C.F., Patsch J.R., Kaser S.: Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2010; 40: 277-280
- [45] Rourke J.L., Dranse H.J., Sinal C.J.: Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes. Rev.*, 2013; 14: 245-262
- [46] Rutkowski P., Sledzinski T., Zielinska H., Lizakowski S., Goyke E., Szrok-Wojtkiewicz S., Swierczynski J., Rutkowski B.: Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regul. Pept.*, 2012; 173: 55-59
- [47] Saremi A., Shavandi N., Parastesh M., Daneshmand H.: Twelve-week aerobic training decreases chemerin level and improves cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *Asian J. Sports Med.*, 2010; 1: 151-158
- [48] Sell H., Divoux A., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.L., Bedossa P., Tordjman J., Eckel J., Clément K.: Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 2892-2896
- [49] Sell H., Laurencikienė J., Taube A., Eckardt K., Cramer A., Horrigs A., Arner P., Eckel J.: Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, 2009; 58: 2731-2740
- [50] Shin H.Y., Lee D.C., Chu S.H., Jeon J.Y., Lee M.K., Im J.A., Lee J.W.: Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clin. Endocrinol.*, 2012; 77: 47-50
- [51] Silaghi A., Piercecchi-Marti M.D., Grino M., Leonetti G., Alessi M.C., Clement K., Dadoun F., Dutour A.: Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity*, 2008; 16: 2424-2430
- [52] Sledzinski T., Korczynska J., Hallmann A., Kaska L., Proczko-Markuszczyńska M., Stefaniak T., Sledzinski M., Swierczynski J.: The increase of serum chemerin concentration is mainly associated with the increase of body mass index in obese, non-diabetic subjects. *J. Endocrinol. Invest.*, 2013; 36: 428-434
- [53] Stejskal D., Karpisek M., Hanulova Z., Svestak M.: Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population - a pilot study. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2008; 152: 217-221
- [54] Stelmanska E., Sledzinski T., Turyn J., Presler M., Korczynska J., Swierczynski J.: Chemerin gene expression is regulated by food restriction and food restriction-refeeding in rat adipose tissue but not in liver. *Regul. Pept.*, 2013; 181: 22-29
- [55] Takahashi M., Okimura Y., Iguchi G., Nishizawa H., Yamamoto M., Suda K., Kitazawa R., Fujimoto W., Takahashi K., Zolotaryov F.N., Hong K.S., Kiyonari H., Abe T., Kaji H., Kitazawa S., Kasuga M., Chihara K., Takahashi Y.: Chemerin regulates β -cell function in mice. *Sci. Rep.*, 2011; 1: 123
- [56] Taleb S., Lacasa D., Bastard J.P., Poitou C., Canello R., Pelloux V., Viguerie N., Benis A., Zucker J.D., Bouillot J.L., Coussieu C., Basdevant A., Langin D., Clement K.: Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J.*, 2005; 19: 1540-1542
- [57] Toczyłowski K., Gruca M., Baranowski M.: Tkanka tłuszczowa nasierdziowa. Znaczenie fizjologiczne oraz rola w patofizjologii chorób serca. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 584-593
- [58] Trayhurn P., Wood I.S.: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.*, 2005; 33: 1078-1081
- [59] Vermi W., Riboldi E., Wittamer V., Gentili F., Luini W., Marrelli S., Vecchi A., Franssen J.D., Communi D., Massardi L., Sironi M., Mantovani A., Parmentier M., Facchetti F., Sozzani S.: Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 509-515
- [60] Wang C., Wu W.K., Liu X., To K.F., Chen G.G., Yu J., Ng E.K.: Increased serum chemerin level promotes cellular invasiveness in gastric cancer: a clinical and experimental study. *Peptides*, 2014; 51: 131-138
- [61] Weigert J., Neumeier M., Wanning J., Filarsky M., Bauer S., Wiest R., Farkas S., Scherer M.N., Schäffler A., Aslanidis C., Schölmerich J., Buechler C.: Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol.*, 2010; 72: 342-348
- [62] Weigert J., Obermeier F., Neumeier M., Wanning J., Filarsky M., Bauer S., Aslanidis C., Rogler G., Ott C., Schäffler A., Schölmerich J., Buechler C.: Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010; 16: 630-637
- [63] Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W.Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1796-1808
- [64] Wittamer V., Franssen J.D., Vulcano M., Mirjolet J.F., Le Poul E., Migeotte I., Brézillon S., Tyldesley R., Blanpain C., Detheux M., Mantovani A., Sozzani S., Vassart G., Parmentier M., Communi D.: Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 977-985
- [65] Xiaotao L., Xiaoxia Z., Yue X., Liye W.: Serum chemerin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.*, 2012; 23: 412-416
- [66] Yan Q., Zhang Y., Hong J., Gu W., Dai M., Shi J., Zhai Y., Wang W., Li X., Ning G.: The association of serum chemerin level with risk of coronary artery disease in Chinese adults. *Endocrine*, 2012; 41: 281-288
- [67] Yoshimura T., Oppenheim J.J.: Chemerin reveals its chimeric nature. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 2187-2190
- [68] Zabel B.A., Allen S.J., Kulig P., Allen J.A., Cichy J., Handel T.M., Butcher E.C.: Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 34661-34666
- [69] Zhao L., Yang W., Yang X., Lin Y., Lv J., Dou X., Luo Q., Dong J., Chen Z., Chu Y., He R.: Chemerin suppresses murine allergic asthma by inhibiting CCL2 production and subsequent airway recruitment of inflammatory dendritic cells. *Allergy*, 2014; 69: 763-774

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.