

Received: 08.10.2018
Accepted: 22.11.2018
Published: 31.12.2018

Zespół policystycznych jajników a przewlekły stan zapalny. Rola receptorów Toll-like

The polycystic ovarian syndrome and chronic inflammation: The role of Toll-like receptors

Maja Jończyk, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Agata Mierzwicka, Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jedną z najczęstszych endokrynopatii kobiet w wieku rozrodczym. Patogeneza tego schorzenia nie jest jeszcze dokładnie wyjaśniona. Dotychczasowe badania wskazują na współistnienie z PCOS przewlekłego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia. Główną rolę w przebiegu reakcji zapalnej odgrywają receptory Toll-like (TLR). Indukują wrodzoną odpowiedź immunologiczną w reakcji na kontakt z obcymi strukturami patogenów (PAMP). Ekspresję TLR opisano na wielu komórkach, m.in. na komórkach układu odpornościowego, nabłonka i śródbłonka, adipocytach, beta wysp trzustki czy w obrębie tkanki jajnikowej. Pobudzenie receptorów TLR uruchamia szlaki sygnałowe prowadzące do wytwarzania cytokin prozapalnych, w tym IL-6 oraz TNF-alfa. Ich podwyższone stężenia obserwowano również u pacjentek z PCOS. Mało jest badań dotyczących roli TLR w patogenezie PCOS. U kobiet z tym zespołem częściej obserwuje się zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość czy insulinooporność (IR). Uwalniane z tkanki tłuszczowej substancje, w tym wolne kwasy tłuszczowe, przyczyniają się do zwiększonej aktywacji, zwłaszcza dwóch podtypów receptorów TLR2 i 4. Niedawne doniesienia potwierdzają również ich nadekspresję u kobiet z PCOS. Przypuszcza się, że zarówno wzrost aktywacji jak i obecność konkretnych polimorfizmów genów dla TLR2 i TLR4 może się przyczyniać do rozwoju IR oraz hiperandrogenizmu u kobiet z PCOS.

Słowa kluczowe:

zespół policystycznych jajników • stan zapalny • receptory Toll-like

Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies in reproductive-aged women. The pathogenesis of this syndrome is not yet fully understood. Previous studies indicate the coexistence of low-grade chronic inflammation and PCOS. Toll-like receptors (TLRs) play a key role in the inflammatory reactions. They induce an innate immune response when in contact with pathogen-associated molecular patterns (PAMP). TLRs expression on several cell types has been described, including immune cells, epithelial and endothelial cells, adipocytes, pancreatic beta-cells and ovarian tissue. The stimulation of TLRs triggers signaling pathways, which in turn leads to proinflammatory cytokines production, including IL-6 and TNF alpha. Elevated concentrations of these cytokines were also observed in patients with PCOS. Currently, there are few studies about the role of TLRs in the pathogenesis of PCOS. Women with this syndrome are more frequently diagnosed with metabolic disorders, such as obesity or insulin resistance (IR). The substances released from adipose tissue, including free fatty acids, contribute to the increased activation of the two TLRs - 2 and 4. Recent data also

Keywords:	confirms their overexpression in women with PCOS. Increased activation and the presence of specific gene polymorphisms for TLR2 and TLR4 is presumed to be a contributor to the development of IR and hyperandrogenism in women with PCOS.
Keywords:	polycystic ovary syndrome • inflammation • Toll-like receptors
GICID	01.3001.0012.8268
DOI:	10.5604/01.3001.0012.8268
Word count:	2644
Tables:	1
Figures:	2
References:	67

Adres autorki: lek. Maja Jończyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: jonczyk_maja@gmail.com

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCOS) jest jednym z najczęstszych schorzeń endokrynologicznych, dotyczącym nawet do 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym [37]. Zaburzenia miesiączkowania oraz hiperandrogenizm to główne składowe PCOS. U pacjentek z tym schorzeniem często obserwuje się również zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość brzuszna, insulinooporność (insulin resistance, IR) czy dyslipidemia aterogenna [6, 30]. Zaburzenia te są czynnikami ryzyka wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular diseases, CVD), miażdżycy, DM2 [10, 33, 58, 60, 64]. IR oraz ściśle z nią związana otyłość brzuszna występują u ponad połowy pacjentek. Wyniki badań wskazują na częste współistnienie PCOS i przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Przypuszcza się, że zapalenie może być immanentną składową PCOS, nie tylko wynikającą ze współistniejących z zespołem zaburzeń metabolicznych [21]. Istotną rolę w powstawaniu i przebiegu zapalenia odgrywają receptory Toll-like (TLR). Są to białka rozpoznające drobnoustroje, które wiążą na powierzchni makrofagów i monocytów wiele substancji w tym te, które są uwalniane z tkanki tłuszczowej [66]. Nadmierną aktywację dwóch podtypów receptorów Toll-like – 2 i 4 (Toll-like receptor - TLR 2, TLR 4) stwierdzono u pacjentek z otyłością, IR i zaburzeniami metabolicznymi - schorzeniami, które często współwystępują z PCOS [2, 11, 12, 46, 52, 59, 63].

RECEPTORY TOLL-LIKE

Receptory Toll-like należące do grupy receptorów rozpoznających wzorce (pattern recognition receptors, PRR) zapoczątkowują reakcję nieswoistą w odpowiedzi na powtarzalne, charakterystyczne wzorce patogenów (pathogen associated molecular patterns, PAMP) prowadząc do aktywacji prozapalnych szla-

ków sygnalizacyjnych i wydzielania wielu cytokin m.in. IL-6, TNF- α [36]. Po raz pierwszy zostały opisane u muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*), podczas badań nad polaryzacją brzuszno-grzbietową jej larw. Wyniki kolejnych badań przemawiały za ich rolą w procesach odporności przeciwgrzybiczej i przeciwbakteryjnej. Pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX w. homologiczne receptory wykryto u ssaków i nazwano je Toll-like [45]. Dotychczas opisano co najmniej 13 rodzin TLR u myszy i 10 u ludzi (TLR 1-10), z których najlepiej poznanym receptorem jest TLR 4 [25]. Obecność TLR wykazano na powierzchni komórek układu odpornościowego, w tym na makrofagach, komórkach tucznych, limfocytach, komórkach dendrytycznych, eozynofilach i neutrofilach. Ponadto ich ekspresję opisywano na komórkach wysp β trzustki, nabłonku przewodu pokarmowego, dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, komórkach skóry i śródbłonna, adipocytach oraz miocytach [45]. Najnowsze doniesienia potwierdzają również ich obecność w komórkach układu nerwowego [25].

Ze względu na miejsce występowania, TLR można podzielić na dwie grupy: receptory błonowe - TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10, rozpoznające ligandy zewnątrzkomórkowe (głównie elementy ścian komórkowych patogenów) oraz receptory umiejscowione wewnątrzkomórkowo (w endosomach) - TLR 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13, odpowiadające za rozpoznawanie kwasów nukleinowych patogennych mikroorganizmów [31]. Ligandy dla poszczególnych TLR przedstawiono w tabeli 1. Tworzą je m.in. wolne kwasy tłuszczowe, lipoproteiny, utlenione cząsteczki LDL, białka szoku cieplnego, fibrynogen, fibronektyna, końcowe produkty zaawansowanej glikacji, czynniki których podwyższone stężenia stwierdzano u pacjentów z otyłością brzuszną, IR, a także cukrzycą typu 2 (diabetes mellitus type 2, DM2) [59].

Tabela 1. Wykaz ligandów TLR

Receptor TLR	Ligandy
TLR 1	lipopeptydy
TLR 1/TLR 2	triacylolipopeptydy (Pam3CysSK4)
TLR 2	kwas lipoteichoowy, peptydoglikan glikofosfatydyloinozytol lipopeptyd aktywujący makrofagi-2 (MALP-2) lipoproteiny bakteryjne lipoarabinomannan, glikolipidy zymosan białko szoku cieplnego 70 (HSP70)
TLR 2/TLR 6	MALP-2 zymosan
TLR 3	podwójna nić RNA (dsRNA) syntetyczny analog dwuniciowego RNA (poly I:C)
TLR 4	lipopolisacharyd (LPS) białka szoku cieplnego (HSP60, HSP70, Cp96), fibrynogen białko fuzyjne RSV
TLR 5	flagellina
TLR 7	pojedyncza nić RNA (ssRNA) Imikwimod
TLR 8	pojedyncza nić RNA (ssRNA)
TLR 9	niemetylowane sekwencje CpG DNA
TLR 10	nieznany
TLR 11	profilina pierwotniaka <i>Toxoplasma gondii</i>
TLR 12	nieznany
TLR 13	nieznany

BUDOWA, SZLAKI PRZEKAŹNICTWA TLR

TLR są białkami przezbłonowymi, zbudowanymi z trzech domen: wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej oraz części transbłonowej. Część zewnątrzkomórkowa jest zbudowana z regionów bogatych w leucynę (leucine-rich repeats, LRR), które rozpoznają i wiążą ligandy. Część wewnątrzkomórkowa wykazuje duże podobieństwo do receptora typu 1 interleukiny-1 (Toll/IL1R receptor domain, TIR) i jest odpowiedzialna za aktywację szlaków sygnalizacyjnych przez reakcje z licznymi białkami adaptorowymi [36, 45]. Dotychczas wyróżniono 4 białka adaptorowe dla TLR: MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88), TIRAP (TIR - domain-containing adaptor protein), TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β) i TRAM (TRIF - related adaptor molecule). Są to białka odpowiedzialne za indukcję sygnału. Białko SARM (sterile α and HEAT- armadillo motifs containing protein), pełni natomiast rolę negatywnego regulatora cząsteczki TRIF [9, 62].

Poszczególne receptory TLR różnią się między sobą sposobem przekazywania sygnału. Wyróżnia się dwie główne drogi transdukcji sygnału:

- MyD88-zależną,
- TRIF-zależną.

Szlak MyD88-zależny

Transdukcja sygnału większości receptorów TLR, z wyjątkiem TLR3, odbywa się z udziałem białka MyD88. W pierwszym etapie, po rozpoznaniu i związaniu ligandów przez TLR, rozpoczyna się proces rekrutacji białek adaptorowych. Pobudzenie TLR powoduje połączenie komponenty MyD88 bezpośrednio z domeną TIR receptora TLR lub za pośrednictwem białka TIRAP (w przypadku TLR2 i TLR4). Wynikiem tego jest aktywacja kinazy serynowo-treoninowej IRAK 4 (IL-1R-associated kinase 4), a następnie fosforylacja kinazy IRAK 1. Jednocześnie dochodzi do aktywacji czynnika TRAF6 (tumour necrosis factor receptor associated factor 6), który po połączeniu z fosforylowaną kinazą IRAK 1 odłącza się od kompleksu receptorowego, a następnie indukuje poliubikwitynację kolejnego białka - kinazy TAK1 (transforming growth factor- β activated kinase 1). Pobudzona kinaza TAK1 aktywuje kinazę MAP (mitogen-activated protein), a także kinazę czynnika

I κ B (IKK). Aktywna kinaza IKK wywołuje fosforylację i degradację czynnika I κ B (inhibitor czynnika NF- κ B). Powoduje to uwolnienie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (nuclear factor- κ B), który reguluje ekspresję genów odpowiedzialnych za wydzielanie wielu cytokin prozapalnych, m.in. IL-1, -6, -8, TNF- α [3, 28, 67].

Szlak TRIF-zależny

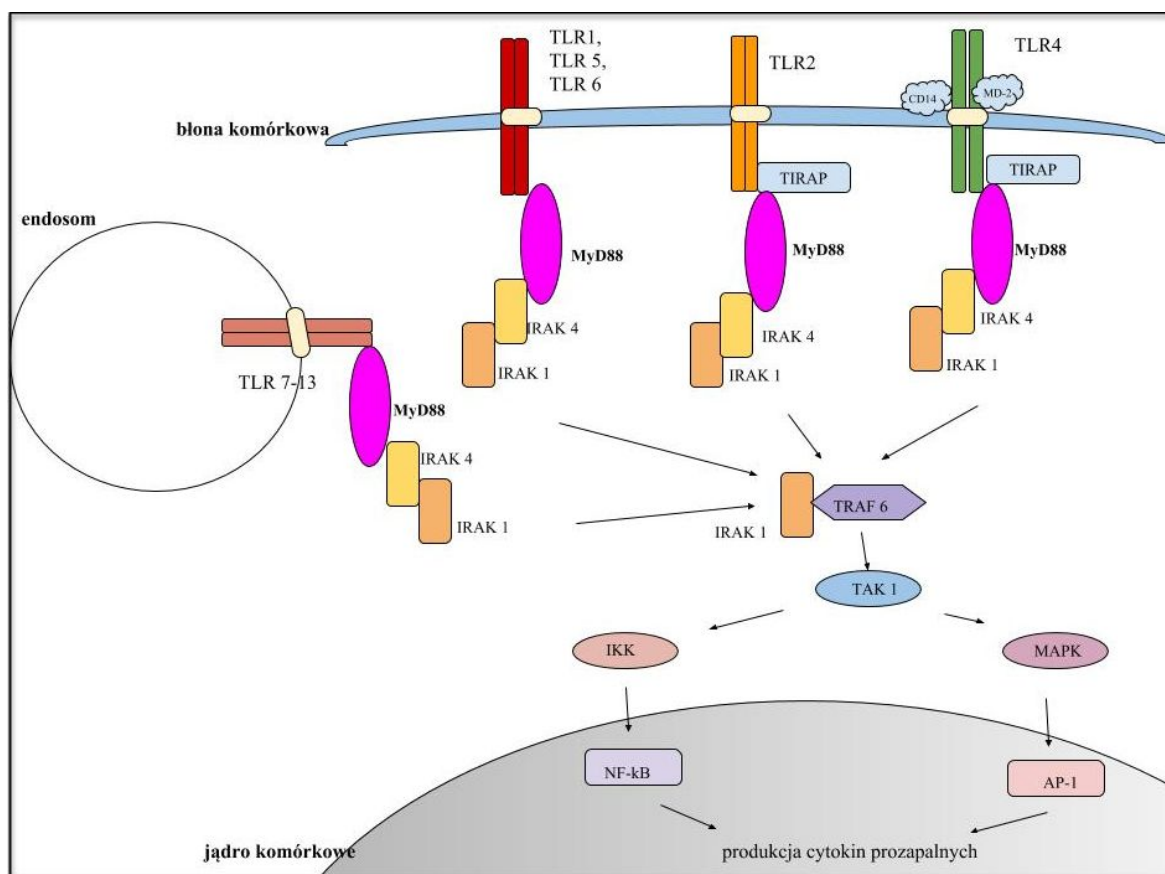
Drugi szlak transdukcji sygnału zależy od białka adaptacyjnego TRIF i jest charakterystyczny jedynie dla receptorów TLR3 i TLR4. Ten ostatni do inicjalizacji kaskady sygnałowej wymaga dodatkowego białka adaptacyjnego TRAM. TRIF współdziała z białkami TRAF3 i TRAF6 uruchamiając dwa równoległe szlaki przekazywania sygnału. TRAF6 za pośrednictwem kinazy RIP 1 (receptor interacting protein 1) pobudza kompleks kinazy IKK powodując uwolnienie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i wydzielanie cytokin prozapalnych. Drugi szlak, indukowany przez TRAF3 angażuje kinazę TBK1 (TANK binding kinase-1) i IKKi, które poprzez fosforylację aktywują czynnik transkrypcyjny IRF3. Aktywowany IRF3 tworzy następnie dimery oraz przechodzi do jądra komórkowego, gdzie indukuje ekspresję genów dla interferonów typu I [3, 28, 67].

Receptor TLR4, dotąd najlepiej poznany z rodziny TLR, jako jedyny uruchamia ścieżki sygnałowe zarówno na drodze MyD88-zależnej jak i TRIF-zależnej. Rozpoznaje LPS ściany bakterii Gram ujemnych. Do aktywacji TLR4 przez LPS jest niezbędna molekula MD-2 oraz białko CD14. Dopiero wówczas możliwe jest uruchomienie MyD88-zależnej kaskady sygnałowej i aktywacja transkrypcji genów cytokin prozapalnych [28].

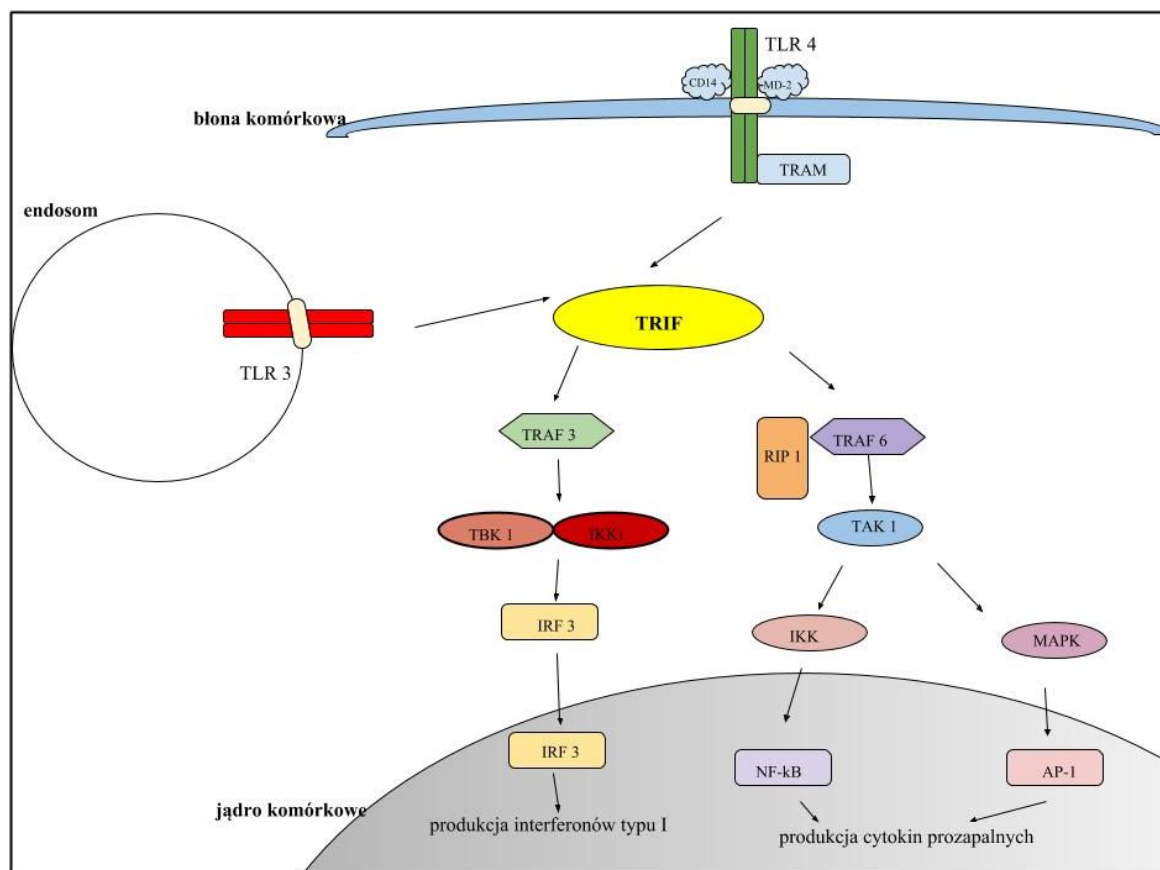
TLR A IR I OTYŁOŚĆ

W ostatnich latach rośnie liczba prac potwierdzających udział TLR w patogenezie różnych chorobowych. Odgrywają ważną rolę w powstawaniu posocznicy oraz chorób reumatologicznych, w tym w toczeniu rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, twardzinie układowej czy zespole Sjögrena. Ponadto TLR wykazują związek z patogenezą niektórych nowotworów, takich jak rak jelita grubego, chłoniaki, rak pęcherza moczowego czy stercza [39, 43, 61].

Dotychczasowe badania wskazują również na związek między aktywacją układu odpornościowego i wytwarzaniem cytokin prozapalnych przez wpływ na TLR a IR i otyłością [2, 11, 46, 52]. Otyłość jest jednym z najważ-



Ryc. 1. Szlak MyD88-zależny



Ryc. 2. Szlak TRIF-zależny

niejszych czynników sprzyjających IR. Tkanka tłuszczowa osób otyłych jest rezerwuarem wielu aktywnych metabolicznie substancji w tym wolnych kwasów tłuszczowych (free fatty acids, FFAs), które przyczyniają się do rozwoju IR [8]. Uwalniane z tkanki tłuszczowej mediatory zapalenia powodują rozwój IR przez aktywację szlaków sygnalizacyjnych związanych z NF-κB oraz kinazą serynowo-treoninową – kinazą c-Jun NH2-końcową (c-Jun N-terminal kinase, JNK) [26]. JNK fosforyluje substrat receptora insulinowego (insulin receptor substrate, IRS1) na resztach serynowych, prowadząc do jego inaktywacji. Czynniki NF-κB indukuje natomiast ekspresję genów czynników prozapalnych, m.in. IL-6 i TNF-α, które dodatkowo zaburzają funkcje białek biorących udział w transdukcji sygnału przez receptor insulinowy [32]. Zwiększone stężenie glukozy i FFAs przyczyniają się do nadmiernej ekspresji i aktywacji szczególnie dwóch podtypów TLR2 i 4. TLR4 jest ogniwem łączącym przewlekły stan zapalny z FFAs oraz układem odpornościowym. FFAs nasilają aktywację TLR4 na drodze MyD88-zależnej transdukcji sygnału, powodując uwolnienie czynnika NF-κB i wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i TNF-α, co przyczynia się do rozwoju IR. Badania na zwierzętach wykazały zwiększoną ekspresję TLR4 mRNA w tkance tłuszczowej otyłych myszy [56]. Shi i wsp.

dowodili, że myszy pozbawione genu *TLR4* i *TLR2* są odporne na rozwój IR indukowanej wlewem lipidów oraz dietą bogatą w węglowodany i wysokotłuszczową [52]. Ahmad i wsp. wykazali natomiast podwyższoną ekspresję TLR2 i 4 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u otyłych pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej osób szczupłych. Wzrost ekspresji TLR2 i 4 dodatkowo korelował, oprócz BMI, ze wzrostem wytwarzania IL-6 i TNF-α [2].

Nadmierną ekspresję TLR4 oraz aktywację czynnika NF-κB i podwyższone stężenie IL-6 odnotowano również w tkance mięśniowej otyłych osób [46].

Zwiększoną aktywację TLR2 i 4, a także stężenie ich ligandów stwierdzano u osób z DM2, zarówno z jej powikłaniami jak i bez nich. Nadmierna ekspresja obu receptorów korelowała z BMI, wartością wskaźnika HOMA-IR, odsetkiem hemoglobiny glikowanej i stężeniem FFAs [12].

Murakami i wsp. w czasie badań na modelu mysim wykazali nadmierną ekspresję TLR2 w tkance tłuszczowej trzewnej. Wzrost aktywności TLR2 indukował zwiększone wytwarzanie TNF-α [40]. Ehses i wsp. dowie-

dli natomiast, że pozbawione genu TLR2 myszy z otyłością indukowaną dietą charakteryzowały się zwiększoną wrażliwością na insulinę oraz poprawą tolerancji glukozy [17].

Creely i wsp. zaobserwowali zwiększoną ekspresję TLR2 w tkance tłuszczowej brzusznej otyłych osób w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z prawidłowym BMI. W osoczu pacjentów wykazano zwiększone stężenie endotoksyny (LPS), która jest klasycznym ligandem TLR4. Nadmiernej ekspresji samego TLR4 jednak nie stwierdzono [11].

Większość dotychczasowych badań, przeprowadzonych u myszy i u ludzi dowodzi nadekspresji TLR2 i TLR4 zarówno na jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej jak i w tkance tłuszczowej. Aktywacja tych receptorów jest w sposób bezpośredni związana z nadmiernym wytwarzaniem cytokin prozapalnych i rozwojem IR u osób otyłych. Może także prowadzić do dysfunkcji komórek β wysp trzustkowych i przyczynić się do rozwoju DM2.

PCOS A STAN ZAPALNY. ROLA TLR

Zespół policystycznych jajników po raz pierwszy opisali w 1935 r. Stein i Leventhal [57]. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznawania zespołu ustalonymi na konferencji w Rotterdamie w 2003 r., na zespół, oprócz zaburzeń miesiączkowania, składa się biochemiczny/kliniczny hiperandrogenizm oraz obraz policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym [49].

Patogeneza PCOS i związanych z zespołem zaburzeń nie jest jeszcze dokładnie wyjaśniona. W etiopatogenezie bierze się pod uwagę udział czynników hormonalnych, genetycznych oraz zapalnych. Najnowsze doniesienia wskazują na współistnienie z PCOS przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu, który jest czynnikiem ryzyka CVD [16]. U pacjentek z PCOS stwierdzano wyższe stężenia CRP i cytokin zapalnych we krwi oraz TNF- α i IL-6 w płynie pęcherzykowym pobranym z jajnika [16, 21, 47, 51]. Stres oksydacyjny występujący u kobiet z PCOS prowadzi do dysfunkcji komórek β wysp trzustkowych, a hiperglikemia przyczynia się do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B na krążących mononuklearach krwi obwodowej i wytwarzania cytokin prozapalnych [21]. U otyłych osób, oprócz wyższego stężenia cytokin prozapalnych, obserwuje się także podwyższone stężenie limfocytów krwi obwodowej [44]. W 2001 r. Kelly i wsp. zaobserwowali znacznie podwyższone stężenie CRP u kobiet z PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym stężenie to dodatnio korelowało ze stopniem otyłości i ujemnie z wrażliwością na insulinę. Uważano, że CRP może być czynnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka CVD u kobiet z PCOS [29]. Yang i wsp. stwierdzili znacznie zwiększone stężenie IL-18 u kobiet z PCOS, dodatnio korelujące z otyłością i z IR [65]. U osób z PCOS obserwuje się ponadto podwyższone stężenia TNF- α [19, 23, 41]. TNF- α zmniejsza

wydzielanie adiponektyny przez adipocyty, powoduje fosforylację reszt serynowych białka IRS-1, hamując tym samym aktywację 3-kinazy fosfatydyloinozytolu i translokację białka GLUT4 do błony komórkowej, w ten sposób obniżając wychwyt glukozy przez komórkę [13, 50]. Ponadto zaburza sygnalizację przez receptor insulinowy w adipocytach i hepatocytach, nasilając aktywację kinaz białkowych związanych ze stresem, takich jak JNK-1 oraz indukuje szlak przemian, które powodują aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [55]. Działania te powodują rozwój IR.

Stan przewlekłego zapalenia o niskim stopniu nasilenia jest ściśle związany z IR i otyłością. U pacjentek z PCOS znacznie częściej obserwuje się otyłość, zwłaszcza typu brzusznej [14, 48]. Dotychczasowe badania potwierdzają iż, zwiększona liczba tkanki tłuszczowej trzewnej, wiąże się z zaburzeniami steroidogenezy oraz sprzyja rozwojowi zaburzeń metabolicznych [15, 18, 34]. U kobiet z PCOS i otyłością typu wisceralnego ocenianą za pomocą wskaźnika WHR (waist to hip ratio) obserwowano wyższe wartości indeksu wolnych androgenów (FAI, free androgen index), jak i podwyższone stężenia wskaźników przemawiających za IR. Pacjentki te charakteryzowały się również nieprawidłowym profilem lipidowym [18]. Według części badań zaburzenia metaboliczne są charakterystyczne nie tylko dla otyłych kobiet z PCOS, ale także dla szczupłych pacjentek z tym zespołem [10]. W związku z tym poszukuje się nowych peptydów, odgrywających rolę w zaburzeniach metabolicznych, które w przyszłości mogłyby być markerami tego zespołu. Przypuszcza się, że oprócz klasycznych markerów, w tym adipokin, w zaburzeniach metabolicznych rolę może odgrywać preptyna. Preptyna jest wydzielana przez komórki beta wysp trzustki, a jej podwyższone stężenie stwierdzano również u pacjentek z PCOS [38].

Tkanka tłuszczowa, będąca aktywnym metabolicznie narządem endokrynnym, oprócz wydzielania wielu aktywnych substancji - w tym adipokin, cytokin prozapalnych i chemokin, dodatkowo zawiera znaczącą liczbę komórek układu odpornościowego - neutrofilii, limfocytów T, komórek NK (natural killers) i komórek dendrytycznych [30]. Nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej brzusznej zwiększa wytwarzanie adipokin, nasila stres oksydacyjny, a to nasila angiogenezę i nacieczenia tkanki tłuszczowej komórkami zapalnymi [7, 66]. Uwalniane z tkanki tłuszczowej substancje wiążą się z receptorami na powierzchni monocytów i makrofagów - w tym z receptorami TLR [47]. W otyłości obserwuje się nadmierną ekspresję i aktywację TLR2 i TLR4 [2, 11, 52, 59]. Wciąż mało jest jednak badań dotyczących roli TLR i genów je kodujących w patogenezie PCOS. Na podstawie dotychczasowych wyników można przypuszczać, że nieprawidłowa ekspresja receptorów TLR może wpływać na płodność [24, 53, 54]. Występowanie tych receptorów opisano w obrębie jajników, w tym w komórkach tekalnych, ziarnistych i komórkach kompleksu oocyt-wzgórek jajonośny (COC, cumulus cell oocyte

complex) [35]. W jednej z prac opisano zwiększoną ekspresję TLR2 i TLR5 u otyłych kobiet z PCOS. Wykazano ponadto znacznie wyższą ekspresję TLR4 i TLR9 w COC kobiet z PCOS, zarówno z towarzyszącą otyłością jak i bez niej [24]. Przypuszczano, że ich nadmierna ekspresja może wynikać z nieprawidłowego stężenia LH i testosteronu. Wcześniejsze badania oceniające ekspresję TLR w komórkach ziarnistych kurzych jajników wykazały, że aktywacja TLR może być regulowana przez LH, a stężenie testosteronu wpływa na ekspresję TLR w komórkach wątroby [5, 27].

Gonzalez i wsp. wykazali nadmierną ekspresję TLR2 i jego ligandu - Hsp70 u kobiet z PCOS w odpowiedzi na spożycie lipidów, niezależnie od otyłości. Indukowane lipidami zapalenie może wpływać proaterogennie w PCOS [20]. W innym badaniu badacze dowiedli stymulującego wpływu nasyconych kwasów tłuszczowych na ekspresję białka SOCS3 (suppressor of cytokine signaling-3) oraz TLR4 w PCOS. Białko SOCS3 jest negatywnym regulatorem dróg przekazania sygnału TLR, a także wpływa hamująco na szlak sygnalizacyjny receptora insulinowego. Zwiększoną aktywność TLR 4 obserwowano w grupie otyłych kobiet zarówno z PCOS jak i prawidłowo miesiączkujących. Jednak wzrost ten był bardziej zaznaczony przy współwystępowaniu PCOS [1]. Przypuszcza się, że stymulowane lipidami zaburzenia sygnalizacji w szlakach prozapalnych mogą sprzyjać rozwojowi IR i hiperandrogenizmu u kobiet z PCOS.

Obecnie są dostępne jedynie dwie publikacje dotyczące polimorfizmów genów TLR2 i TLR4. W pierwszej pracy wykazano związek jednego z alleli TLR2 (polimorfizm S450S) z patogenezą PCOS zwłaszcza u otyłych pacjentek.

U otyłych kobiet z allelem S450S autorzy obserwowali wyższe stężenia triglicerydów w surowicy krwi oraz markerów przemawiających za IR (podwyższone stężenie insuliny we krwi na czczo oraz wskaźnika HOMA-IR). Ponadto zaobserwowali podwyższone stężenie androstendionu u większości pacjentek z allelem S450S. Wyszuli przypuszczenie, że indukowane TLR2 zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych przez adipocyty może sprzyjać hiperandrogenemii u kobiet [42]. W drugiej pracy oceniano związek między polimorfizmem genu TLR 4 a PCOS. Wykazano, że obecność polimorfizmu TLR4-299A> G znacząco zwiększa podatność na PCOS. Stwierdzono również częstsze występowanie polimorfizmu genu CD14 (-159C>T) [4]. Jak już wspomniano, obecność CD14 wraz z MD2 jest warunkiem prawidłowej odpowiedzi TLR4 na LPS bakterii oraz indukcji prozapalnej kaskady sygnałowej [28].

Na podstawie najnowszych wyników badań, mimo pozornie oczywistego związku między zapaleniem a otyłością i IR, w części publikacji wskazuje się, że przewlekłe zapalenie o małym stopniu nasilenia w PCOS nie zależy jedynie od otyłości. Większość prac wskazuje na związek z wyższymi (>27 kg/m²) wartościami BMI i większą zawartością tkanki tłuszczowej brzusznej, co potwierdza udział tkanki tłuszczowej w patogenezie zapalenia u kobiet z PCOS [51]. Jednak podwyższone stężenie cytokin prozapalnych u otyłych pacjentek z PCOS, które pozostaje wyższe w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej o tej samej wartości BMI, może wskazywać na udział innych poza samą otyłością czynników patogenetycznych w tym polimorfizmów genów receptorów cytokin prozapalnych [16]. Wyniki dostępnych publikacji przemawiają za tym, że stan zapalny jest nieodłączną składową PCOS. Potrzeba jednak dalszych badań nad patogenezą tego zjawiska.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdelhadi O.A., Considine R.V., Acton A.J., Gonzalez F.: Saturated fat ingestion stimulates suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) and toll-like receptor-4 (TLR-4) gene expression in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil. Steril.*, 2016; 106: e32
- [2] Ahmad R., Al-Mass A., Atizado V., Al-Hubail A., Al-Ghimlas F., Al-Arouj M., Bennakhi A., Dermime S., Behbehani K.: Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. *J. Inflamm.*, 2012; 9: 48
- [3] Akira S., Takeda K.: Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 499-511
- [4] Allauddin N., Rozati R.: Single nucleotide polymorphisms in CD14 and Toll-like receptor 4 genes in patients with polycystic ovarian syndrome. *J. South Asian Feder. Obst. Gynaec.*, 2017; 9: 304-307
- [5] Al-Quraishy S., Dkhil M.A., Abdel-Baki A.A., Araúzo-Bravo M.J., Delic D., Wunderlich F.: Testosterone persistently dysregulates hepatic expression of Tlr6 and Tlr8 induced by Plasmodium chabaudi malaria. *Parasitol. Res.*, 2014; 113: 3609-3620
- [6] Anagnostis P., Tarlatzis B.C., Kauffman R.P.: Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*, 2018; 86: 33-43
- [7] Behboudi-Gandevani S., Ramezani Tehrani F., Bidhendi Yarandi R., Noroozadeh M., Hedayati M., Azizi F.: The association between polycystic ovary syndrome, obesity, and the serum concentration of adipokines. *J. Endocrinol. Invest.*, 2017; 40: 859-866
- [8] Boden G.: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997; 46: 3-10
- [9] Carty M., Goodbody R., Schröder M., Stack J., Moynagh P.N., Bowie A.G.: The human adaptor SARM negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling. *Nat. Immunol.*, 2006; 7: 1074-1081
- [10] Conway G.S., Agrawal R., Betteridge D.J., Jacobs H.S.: Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 1992; 37: 119-125
- [11] Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher F.M., Da Silva N.F., Khanolkar M., Evans M., Harte A.L., Kumar S.: Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E740-E747
- [12] Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I.: Increased Toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2010; 33: 861-868
- [13] Delitala A.P., Capobianco G., Delitala G., Cherchi P.L., Dessole S.: Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2017; 296: 405-419
- [14] Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A.: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.*, 2012; 33: 981-1030
- [15] Durmus U., Duran C., Ecirli S.: Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic

ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J. Endocrinol. Invest.*, 2017; 40: 487-497

[16] Ebejer K., Calleja-Agius J.: The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2013; 29: 536-540

[17] Ehses J.A., Meier D.T., Wueest S., Rytka J., Boller S., Wieling P.Y., Schraenen A., Lemaire K., Debray S., Van Lommel L., Pospisilik J.A., Tschopp O., Schultze S.M., Malipiero U., Esterbauer H. i wsp.: Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia*, 2010; 53: 1795-1806

[18] Franik G., Bizoń A., Włoch S., Pluta D., Blukacz Ł., Milnerowicz H., Madej P.: The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017; 21: 4755-4761

[19] Gao L., Gu Y., Yin X.: High serum tumor necrosis factor- α levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*, 2016; 11: e0164021

[20] González F., Considine R.V., Pardue S.L., Acton A.J.: Cream ingestion promotes the expression of Toll-like receptor-2 (TLR-2) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2014; 102: e250

[21] González F., Kirwan J.P., Rote N.S., Minium J.: Evidence of mononuclear cell preactivation in the fasting state in polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2014; 211: 635.e1-7

[22] González F., Kirwan J.P., Rote N.S., Minium J., O'Leary V.B.: Glucose and lipopolysaccharide regulate proatherogenic cytokine release from mononuclear cells in polycystic ovary syndrome. *J. Reprod. Immunol.*, 2014; 103: 38-44

[23] González F., Sia C.L., Shepard M.K., Rote N.S., Minium J.: The altered mononuclear cell-derived cytokine response to glucose ingestion is not regulated by excess adiposity in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: E2244-E2251

[24] Gu B.X., Wang X., Yin B.L., Guo H.B., Zhang H.L., Zhang S.D., Zhang C.L.: Abnormal expression of TLRs may play a role in lower embryo quality of women with polycystic ovary syndrome. *Syst. Biol. Reprod. Med.*, 2016; 62: 353-358

[25] Hemmati F., Ghasemi R., Mohamed Ibrahim N., Dargahi L., Mohamed Z., Raymond A.A., Ahmadiani A.: Crosstalk between insulin and Toll-like receptor signaling pathways in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.*, 2014; 50: 797-810

[26] Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Mada K., Karin M., Hotamisligil G.S.: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002; 420: 333-336

[27] Jiang D., Liang J., Fan J., Yu S., Chen S., Luo Y., Prestwich G.D., Mascarenhas M.M., Garg H.G., Quinn D.A., Homer R.J., Goldstein D.R., Bucala R., Lee P.J., Medzhitov R., Noble P.W.: Regulation of lung injury and repair by toll-like receptors and hyaluronan. *Nat. Med.*, 2005; 11: 1173-1179

[28] Kawasaki T., Kawai T.: Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 461

[29] Kelly C.C., Lyall H., Petrie J.R., Gould G.W., Connell J.M., Sattar N.: Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 2453-2455

[30] Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2548-2556

[31] Krieg A.M., Vollmer J.: Toll like receptors 7, 8 and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2007; 220: 251-269

[32] Lee J.Y., Zhao L., Youn H.S., Weatherill A.R., Tapping R., Feng L., Lee W.H., Fitzgerald K.A., Hwang D.H.: Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 16971-16979

[33] Legro R.S.: Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2001; 28: 99-109

[34] Lim S.S., Kakoly N.S., Tan J.W.J., Fitzgerald G., Bahri Khomami M., Joham A.E., Cooray S.D., Misso M.L., Norman R.J., Harrison C.L., Ranasinha S., Teede H.J., Moran L.J.: Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes. Rev.*, 2018 (w druku)

[35] Liu Z., Shimada M., Richards J.S.: The involvement of the Toll-like receptor family in ovulation. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2008; 25: 223-228

[36] Majewska M., Szczepanik M.: Rola receptorów toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja w regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 52-63

[37] March W.A., Moore V.M., Willson K.J., Phillips D.L., Norman R.J., Davies M.J.: The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.*, 2010; 25: 544-551

[38] Mierzwicka A., Kuliczowska-Plaksej J., Kolačkov K., Bolanowski M.: Preptin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2018; 34: 470-475

[39] Moradi-Marjaneh R., Hassanian S.M., Fiuji H., Soleimanpour S., Ferns G.A., Avan A., Khazaei M.: Toll like receptor signaling pathway as a potential therapeutic target in colorectal cancer. *J. Cell. Physiol.*, 2018; 233: 5613-5622

[40] Murakami K., Bujo H., Unoki H., Saito Y.: High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNF α in mice with insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 354: 727-734

[41] Nehir Aytan A., Bastu E., Demiral I., Bulut H., Dogan M., Buyru F.: Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2016; 32: 709-713

[42] Ojeda-Ojeda M., Martínez-García M.A., Alpañés M., Luque-Ramírez M., Escobar-Morreale H.F.: Association of TLR2 S450S and ICAM1 K469E polymorphisms with polycystic ovary syndrome (PCOS) and obesity. *J. Reprod. Immunol.*, 2016; 113: 9-15

[43] Ou T., Lilly M., Jiang W.: The pathologic role of Toll-like receptor 4 in prostate cancer. *Front Immunol.*, 2018; 9: 1188

[44] O'Rourke R.W., Kay T., Lyle E.A., Traxler S.A., Deveney C.W., Jobe B.A., Roberts C.T. Jr, Marks D., Rosenbaum J.T.: Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006; 146: 39-46

[45] Pachówka M., Kluk M., Kolczak-Kowalska G.: Rola receptorów toll-podobnych (TLR) w indukcji i regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Post. Biol. Kom.*, 2009; 36: 429-442

[46] Reyna S.M., Ghosh S., Tantiwong P., Meka C.S., Eagan P., Jenkinson C.P., Cersosimo E., Defronzo R.A., Coletta D.K., Sriwijitkamol A., Musi N.: Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*, 2008; 57: 2595-2602

[47] Robker R.L., Wu L.L., Yang X.: Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J. Reprod. Immunol.*, 2011; 88: 142-148

[48] Rosenfield R.L., Ehrmann D.A.: The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr. Rev.*, 2016; 37: 467-520

[49] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2004; 81: 19-25

[50] Rui L., Aguirre V., Kim J.K., Shulman G.I., Lee A., Corbould A., Dunaif A., White M.F.: Insulin/IGF-1 and TNF- α stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107: 181-189

- [51] Shen S.H., Shen S.Y., Liou T.H., Hsu M.I., Chang Y.C., Cheng C.Y., Hsu C.S., Tzeng C.R.: Obesity and inflammatory biomarkers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015; 192: 66-71
- [52] Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S.: TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 3015-3025
- [53] Shimada M., Hernandez-Gonzalez I., Gonzalez-Robanya I., Richards J.S.: Induced expression of pattern recognition receptors in cumulus oocyte complexes: novel evidence for innate immune-like functions during ovulation. *Mol. Endocrinol.*, 2006; 20: 3228-3239
- [54] Shimada M., Yanai Y., Okazaki T., Noma N., Kawashima I., Mori T., Richards J.S.: Hyaluronan fragments generated by sperm-secreted hyaluronidase stimulate cytokine/chemokine production via the TLR2 and TLR4 pathway in cumulus cells of ovulated COCs, which may enhance fertilization. *Development*, 2008; 135: 2001-2011
- [55] Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A.: Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2169-2180
- [56] Song M.J., Kim K.H., Yoon J.M., Kim J.B.: Activation of toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 346: 739-745
- [57] Stein I.F., Leventhal M.L.: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1935; 29: 181-191
- [58] Studen K.B., Pfeifer M.: Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Endocr. Connect.*, 2018; 7: R238-R251
- [59] Subramanian S., Pallati P.K., Sharma P., Agrawal D.K., Nandipati K.C.: Significant association of TREM-1 with HMGB1, TLRs and RAGE in the pathogenesis of insulin resistance in obese diabetic populations. *Am. J. Transl. Res.*, 2017; 9: 3224-3244
- [60] Torchen L.C.: Cardiometabolic risk in PCOS: More than a reproductive disorder. *Curr. Diab. Rep.*, 2017; 17: 137
- [61] Vijay K.: Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int. Immunopharmacol.*, 2018; 59: 391-412
- [62] Watters T.M., Kenny E.F., O'Neill L.A.: Structure, function and regulation of the Toll/IL-1 receptor adaptor proteins. *Immunol. Cell Biol.*, 2007; 85: 411-419
- [63] Wong F.S., Wen L.: Toll-like receptors and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008; 1150: 123-132
- [64] Yanes Cardozo L.L., Romero D.G., Reckelhoff J.F.: Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome: role of androgens. *Physiology*, 2017; 32: 357-366
- [65] Yang Y., Qiao J., Li R., Li M.Z.: Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011; 9: 7
- [66] Yin J., Peng Y., Wu J., Wang Y., Yao L.: Toll-like receptor 2/4 links to free fatty acid-induced inflammation and β -cell dysfunction. *J. Leuk. Biol.*, 2014; 95: 47-52
- [67] Yu L., Feng Z.: The role of Toll-like receptor signaling in the progression of heart failure. *Mediat. Inflamm.*, 2018; 2018: 9874109

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.