

Received: 2013.03.18
Accepted: 2014.04.09
Published: 2012.06.06

Rola wybranych cytokin i protein, badanych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, w uszkodzeniu płuc

The role of selected cytokines and proteins analyzed in bronchoalveolar lavage fluid in lung injury

Monika Jedynak, Piotr Bobik, Andrzej Siemiątkowski

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Wczesną reakcją organizmu na uszkodzenie lub zakażenie jest aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w której uczestniczą receptory rozpoznające wzorce molekularne (PRRs). Rozpoznają one konserwatywne struktury określane jako wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs) oraz endogenne wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs). Interakcja PRRs z PAMPs lub DAMPs uaktywnia czynniki transkrypcji odpowiedzialne za ekspresję genów mediatorów zapalnych, wytwarzanie i uwalnianie ich oraz do rozwoju procesu zapalnego. Istotną rolę we wczesnej odpowiedzi immunologicznej w płucach, odgrywają receptor zaawansowanych końcowych produktów glikacji (RAGE) i CD163, których ekspresję stwierdzono odpowiednio na komórkach nabłonka pęcherzykowego oraz makrofagach pęcherzykowych. W odpowiedzi na uszkodzenie płuc biorą udział również komórki NK, których dojrzewanie oraz zdolność do ekspresji PRRs są uwarunkowane obecnością IL-15. Dokładne poznanie tych czynników pozwala na zrozumienie szlaków sygnałowych, aktywowanych w przebiegu infekcyjnego i nieinfekcyjnego uszkodzenia płuc. Analiza stężeń wymienionych protein w płynach ustrojowych stwarza nowe możliwości monitorowania rozwoju uszkodzenia płuc oraz przewidywania skuteczności terapii. W przyszłości omawiane mediatory mogą się stać celem nowych metod leczenia, stosowanych w zagrażających życiu schorzeniach układu oddechowego.

Słowa kluczowe:

uszkodzenie płuc • płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe • RAGE • interleukina 15 • CD163

Summary

The early organism response to injury or infection involves activation of the innate immune system, in which pattern recognition receptors (PRRs) participate. They recognize highly conservative structures that are called pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs). The interactions between PRRs and PAMPs or DAMPs lead to the activation of transcriptional factors which are responsible for gene expression of inflammatory mediators and synthesis and release of these factors, and result in the development of inflammation. RAGE (receptor for advanced glycation end products) and CD163 belonging to PRRs play a significant role in the early immune response in lungs. They are expressed on alveolar epithelial cells and alveolar macrophages, respectively. NK cells are also involved in lung response to injury, though their maturation and the ability to express PRRs depend on the presence of IL-15. Detailed knowledge about these factors enables us to understand the signal pathways that are activated in the course of infectious

Keywords:	and noninfectious lung injury. The analysis of these proteins' concentrations in body fluids creates new possibilities in monitoring lung injury and predicting the results of treatment. In the future, the discussed mediators may become the targets for new forms of treatment in life-threatening respiratory diseases. lung injury • bronchoalveolar lavage • RAGE • interleukin-15 • CD163
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1107859
Word count:	3320
Tables:	1
Figures:	2
References:	38

Adres autorki: dr n. med. Monika Jedynak, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, USK, ul. M.C. Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok; e-mail: jedynaka@umb.edu.pl

Wykaz skrótów: **AGEs** – zaawansowane końcowe produkty glikacji (AGEs – advanced glycation end products), **ALI** – ostre uszkodzenie płuc (ALI – acute lung injury), **AMs** – makrofagi pęcherzykowe (AMs – alveolar macrophages), **ATC** – komórki nabłonka pęcherzykowego (ATC – alveolar epithelial cells), **ARDS** – zespół ostrych zaburzeń oddechowych (ARDS – acute respiratory distress syndrome), **BAL** – płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL – bronchoalveolar lavage), **BALF** – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BALF – BAL fluid), **DAMPs** – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs – damage-associated molecular patterns), **HMGB-1** – białko dużej mobilności 1 (HMGB-1 – high mobility group box-1), **HSP** – białka szoku cieplnego (HSP – heat shock proteins), **LPS** – lipopolisacharyd (LPS, lipopolysaccharide), **M-CSF** – czynnik wzrostu makrofagów (M-CSF – macrophage colony-stimulating factor), **MOF** – zespół niewydolności wielonarządowej (MOF – multiple organ failure), **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcji κB (NF-κB – nuclear factor κB), **NKC** – komórki NK (NKC – natural killers cells), **OIT** – Oddział Intensywnej Terapii, **PAMPs** – wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs – pathogen associated molecular patterns), **POCHP** – przewlekła obturacyjna choroba płuc, **PRRs** – receptory rozpoznające wzorce (PRRs – pattern recognition receptors), **RAGE** – receptor dla zaawansowanych końcowych produktów glikacji (RAGE – receptor for advanced glycation end products), **SIRS** – zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), **SRCR-SF** – nadrodzina receptorów zmiataczy bogatych w cysteinę (SRCR-SF – scavenger receptor cysteine-rich superfamily), **TLRs** – receptory Toll-podobne (TLRs – Toll-like receptors), **TWEAK** – podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy (TWEAK – tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), **VALI** – uszkodzenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VALI – ventilator-associated lung injury), **VAP** – zapalenie płuc związane z wentylacją (VAP – ventilator-associated pneumonia).

WSTĘP

Jednym z zasadniczych elementów leczenia w OIT jest wentylacja mechaniczna. Umożliwia uzyskanie wymiany gazowej w stopniu niezbędnym do funkcjonowania narządów u pacjentów z ostrym uszkodzeniem płuc (ALI - acute lung injury) lub zespołem ostrych zaburzeń oddechowych (ARDS - acute respiratory distress syndrome) [27]. Każde uszkodzenie płuc, także związane z wentylacją mechaniczną (VALI - ventilator-associated lung injury), może spowodować rozwój zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) i zespołu niewydolności wielonarządowej (MOF - multiple organ failure), ale może być także następstwem wyżej wymienionych [14]. Ze sztuczną drogą oddechową, stosowaną podczas odde-

chu zastępczego, wiąże się ryzyko rozwoju zapalenia płuc związanego z wentylacją (VAP - ventilator-associated pneumonia). W tej grupie chorych nawet wczesne zapalenie płuc mogą być wywołane przez wielooporne szczepy bakteryjne [8]. Istotny wpływ powikłań wentylacji mechanicznej na czas leczenia i śmiertelność chorych w OIT przyczynił się do poszukiwania biologicznych wykładników zapalenia i uszkodzenia płuc. Celem badań jest poznanie mechanizmów ich rozwoju, wdrożenie profilaktyki, a także nowych metod leczenia [11]. Niewielka czułość i swoistość rutynowych badań biochemicznych oraz obrazowych w rozpoznawaniu wczesnego ARDS spowodowały, że obecnie poszukuje się wskaźników uszkodzenia tkanki płucnej wśród mediatorów zapalnych i przeciwzapalnych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF - bronchoalveolar lavage fluid),

pobranym podczas badania bronchofiberoskopowego. Bronchofiberoskopia z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL - bronchoalveolar lavage) jest badaniem bezpiecznym, wykorzystywanym w diagnostyce i leczeniu chorób płuc w oddziałach pulmonologicznych oraz w oddziałach intensywnej terapii (OIT) [29].

Analiza popłuczyn uzyskanych w warunkach klinicznych i doświadczalnych umożliwiła poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój VALI, co stało się przyczyną zmiany klinicznych schematów wentylacji mechanicznej [11]. Jednocześnie są prowadzone próby leczenia uszkodzenia płuc przez zahamowanie aktywności cytokin lub ich receptorów, a tym samym modulację odpowiedzi zapalnej [7,33]. Podstawą reakcji organizmu na uszkodzenie lub zakażenie jest aktywacja wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Do mechanizmów wrodzonych należą m.in. komórki fagocytarne i inne uwalniające mediatory zapalne oraz obecne na powierzchni tych komórek receptory rozpoznające wzorce (PRRs - pattern recognition receptors). Do najlepiej poznanych PRRs należą receptory Toll-podobne (TLRs - Toll-like receptors), białka NLRs (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing proteins) i receptory RIG-I-podobne (RLRs - RIG-I-like receptors, retinoic-acid-inducible gene-I-like receptors) [18]. Rozpoznają one obecne u większości mikroorganizmów konserwatywne struktury określane jako wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs - pathogen associated molecular patterns). Do PAMPs należą składniki ściany komórkowej bakterii, takie jak lipopolisacharyd (LPS, lipopolysaccharide), peptydoglikan i kwas lipotejchowy, a także mannan drożdży, sekwencje bakteryjnego DNA, wirusowy RNA, glukany, polisacharydy lub białka drobnoustrojów. W razie uszkodzenia bez zakażenia podobną rolę pełnią endogenne wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs - damage-associated molecular patterns), do których zalicza się białka szoku cieplnego (HSP - heat shock proteins), fibrynogen, fibronektynę, hialurany, dwuglikany, białko dużej mobilności 1 (HMGB-1 - high mobility group box-1), fragmenty DNA i ATP. W odpowiedzi na PAMPs i DAMPs receptory rozpoznające wzorce, za pośrednictwem kaspazy 1 lub jądrowego czynnika transkrypcji κB (NF- κB), wywołują aktywację i uwalnianie cytokin zapalnych, takich jak TNF- α , IL-1, -1 β , -6, -8, -12, -18 i -33. Należy podkreślić, że wszystkie PRRs aktywują wrodzoną i regulują nabytą odpowiedź immunologiczną w reakcji na zakażenie i nieinfekcyjne uszkodzenie tkanek, powodując rozwój SIRS [18].

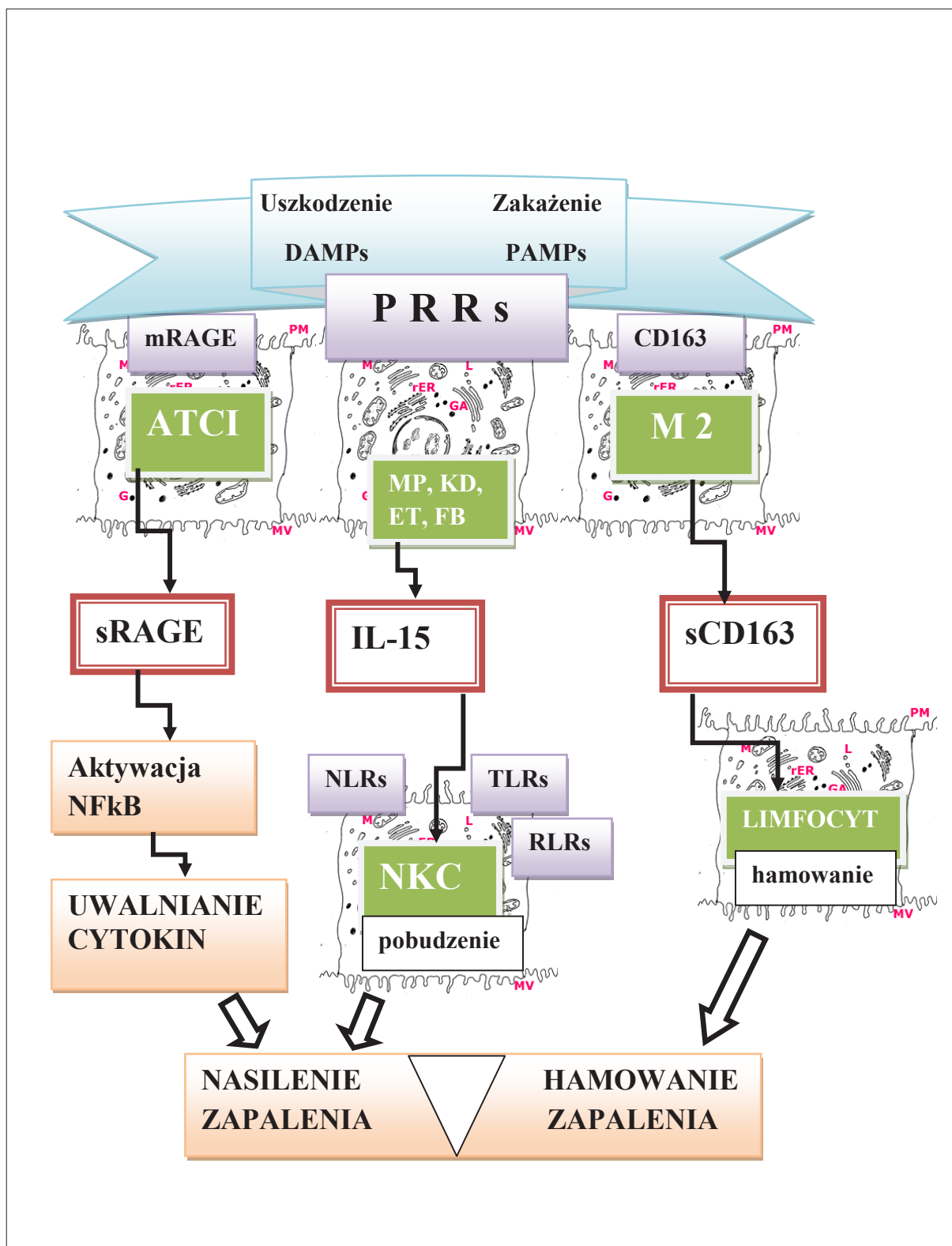
Pośród wielu mediatorów uczestniczących we wczesnej odpowiedzi płuc na uszkodzenie lub zakażenie istotną rolę jako PRRs odgrywa receptor zaawansowanych końcowych produktów glikacji (RAGE - receptor for advanced glycation end products) i białko CD163. Ulegają one ekspresji odpowiednio na komórkach nabłonka pęcherzykowego (ATC - alveolar epithelial cells) oraz makrofagach pęcherzykowych (AMs - alveolar macrophages). W reakcji na uszkodzenie płuc biorą również udział komórki NK (NKC - natural killers cells), których dojrze-

wanie oraz zdolność do ekspresji PRRs są uwarunkowane obecnością IL-15 (ryc. 1).

RECEPTOR ZAAWANSOWANYCH KOŃCOWYCH PRODUKTÓW GLIKACJI (RAGE)

RAGE, białko należące do nadrodziny immunoglobulin, jest zbudowane z części zewnątrzkomórkowej zawierającej jedną domenę typu V i dwie domeny typu C oraz z części przezbłonowej, która kończy się krótką cytoplazmatyczną domeną odpowiedzialną za przekazywanie sygnału do wnętrza komórki. Połączone fragmenty tworzą błonową postać receptora - mRAGE (membrane RAGE) lub RAGE. Pod wpływem interakcji mRAGE z ligandami, takimi jak zaawansowane końcowe produkty glikacji (AGEs - advanced glycation end products), amfoteryna, amyloid, białka z rodziny S100/kalgranulin, leukocytna integryna Mac-1 i inne, dochodzi do aktywacji MAP kinaz uczestniczących w różnych szlakach sygnałowych [6,26]. Jednym z tych szlaków jest aktywacja NF- κB , powodująca wzrost syntezy cytokin i białek adhezyjnych, zwiększająca przepuszczalność śródbłonna naczyniowego, pobudzająca migrację fagocytów jednojądrzastych (MP - mononuclear phagocytes) oraz rozwój procesu zapalnego. Wskutek proteolizy mRAGE lub alternatywnego składania powstają rozpuszczalne postaci receptora, takie jak sRAGE (soluble RAGE), cRAGE (cleaved RAGE) i esRAGE (endogenous secretory RAGE). Receptory rozpuszczalne są zdolne do wiązania tych samych ligandów co postać błonowa, zapobiegając ich połączeniu z mRAGE i aktywacji szlaków wewnątrzkomórkowych, co jest jednym z naturalnych sposobów ochrony komórki przed aktywacją mRAGE [26]. Oprócz ograniczania działania AGEs, rolą RAGE jest udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej jako receptora rozpoznającego wzorce. Receptor ten rozpoznaje PAMPs i DAMPs, biorąc w ten sposób udział w odpowiedzi zapalnej w zakażeniu oraz w SIRS nieinfekcyjnym [33]. Wykazano, że gen RAGE znajduje się na chromosomie 6 w pobliżu genu zgodności tkankowej klasy III. Jego polimorfizm jest związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niektórych chorób oraz zmienną odpowiedzią komórek zapalnych na stymulację LPS, a tym samym z różnym przebiegiem klinicznym zakażenia [35].

Stałą podstawową ekspresję RAGE u ludzi stwierdzono w komórkach AT typu I (ATI) oraz w mniejszym stopniu w neuronach, fibroblastach, komórkach mięśni gładkich i monocytach/makrofagach [26]. Wprawdzie w badaniu immunohistochemicznym płuc obserwowano podstawową oraz zwiększoną w stanie zapalnym immunoreaktywność RAGE w komórkach nabłonkowych oskrzelików, ATII i AM, to jednak najnowsze badania wskazują, że głównym źródłem ekspresji RAGE są komórki ATI [23,32]. W doświadczalnym ALI, wywołanym aspiracją HCl, wykazano zwiększenie ekspresji RAGE w komórkach ATI oraz brak ekspresji w komórkach ATII, AM oraz komórkach śródbłonna naczyniowego. Jednocześnie obserwowano wzrost stężenia sRAGE w BALF i surowicy, podczas gdy po dotchawicznym podaniu LPS obserwowano zmiany



Ryc. 1. Schemat udziału RAGE, IL-15 i CD163 w infekcyjnym i nieinfekcyjnym uszkodzeniu płuc (opis w tekście); DAMPs – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem, PAMPs – wzorce molekularne związane z patogenami, PRRs – receptory rozpoznające wzorce, mRAGE – receptor dla zaawansowanych końcowych produktów glikacji, TLRs – receptory Toll-podobne, NLRs – białka wiążące domenę nukleotydową, RLRs – receptory RIG-I-podobne, ATCI – komórki nabłonka pęcherzykowego typu I, MP – fagocyty jednojądrowe, DC – komórki dendrytyczne, FB – fibroblasty, M2 – makrofagi typu 2, ET – komórki nabłonkowe, KD – komórki dendrytyczne, NU – neutrofile, NKC – komórki zabójcy, IL-15 – interleukina 15, NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcji κB

sRAGE jedynie w BALF, co sugeruje że tkanka płucna była głównym źródłem zwiększonej ekspresji receptora [32].

Su i wsp. wykazali wzrost stężenia sRAGE w BALF tylko w modelach bezpośredniego uszkodzenia płuc: po dotchawiczym podaniu HCl, po zastosowaniu LPS lub *E. coli* i po 96 godzinach ekspozycji myszy na 95% tlen [31]. Obniżenie stężenia receptora uzyskane podaniem mezenchymalnych komórek macierzystych korelowało z wyzdrowieniem myszy z ALI wywołanym LPS. Jak sugerują autorzy zwiększone stężenie sRAGE w BALF może być wskaźnikiem ciężkości ALI, pomocnym w różnicowaniu bezpośredniego i pośredniego uszkodzenia płuc oraz w monitorowaniu leczenia. Inhalacja IL-1 α i IFN- γ również zwiększała sRAGE w BALF z towarzyszącym zwiększeniem znakowania cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1, nasileniem migracji jednojądrowych i wielojądrowych fagocytów do tkanki płucnej, wzmożeniem odpowiedzi zapalnej oraz uszkodzeniem płuc [25].

Wyniki badań klinicznych potwierdzają powyższe obserwacje. Stężenie sRAGE w płynie obrzkowym płuc i surowicy chorych z ALI/ARDS było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z hydrostatycznym obrzkiem płuc i wyniosło odpowiednio 1,3 i 0,7 μ /mL w płynie obrzkowym oraz 15,5 i 6,4 ng/mL w surowicy [31]. Badanie immunohistochemiczne tkanki płucnej potwierdziło związek zwiększonej ekspresji RAGE z obecnością zmian zapalnych [23]. Liu i wsp. obserwowali u dzieci poddawanych operacji kardiochirurgicznej, dodatnią korelację osocznego stężenia sRAGE ze stopniem uszkodzenia płuc w przebiegu pooperacyjnym, z długością stosowania wentylacji mechanicznej i hospitalizacji [22]. Wzrost sRAGE po operacji kardiochirurgicznej wykazywał wysoką wartość diagnostyczną i predykcyjną rozwoju ALI. Przy punkcie odcięcia 54 pg/mL czułość i swoistość testu w rozpoznawaniu zespołu wyniosły odpowiednio 70 i 91%. Wykazano, że sRAGE jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju ALI.

Rola RAGE w rozwoju odpowiedzi na zakażenie nie została całkowicie wyjaśniona. W doświadczalnym bakteryjnym zapaleniu płuc u myszy zaobserwowano zwiększoną ekspresję receptora w przegrodach między-pęcherzykowych płuc w porównaniu do grupy zdrowej [34]. Myszy pozbawione receptora (RAGE^{-/-}) wykazały zwiększoną przeżywalność oraz mniejszą liczbę komórek bakteryjnych w płucach po 16 i 48 godzinach od indukcji zapalenia płuc. Może to tłumaczyć obserwowaną u myszy RAGE^{-/-} zwiększoną zdolność bakterio-bójczą makrofagów, zmniejszona migracja neutrofilów do tkanki płucnej i BALF, wtórne zahamowanie stanu zapalnego i obniżenie stężenia TNF- α , IL-6 i MCP-1 w homogenatach płuc i BALF w 48 godzinie od wywołania zapalenia płuc [34]. Podobnie zastosowanie przeciwciał przeciw RAGE w doświadczalnym pneumokokowym zapaleniu płuc oraz sepsie brzusznej spowodowało zmianę odpowiedzi immunologicznej w kierunku przeciwapalnym z poprawą przeżywalności zwierząt [7]. Jak podkreślają autorzy zahamowanie aktywności RAGE

zmniejszało uwalnianie cytokin prozapalnych, wpływało na fagocytozę apoptotycznych limfocytów, zmniejszało przepuszczalność śródbłonna naczyniowego i hamowało nadmierne wykrzepianie, więc mogłoby być narzędziem leczniczym w sepsie. Jednak z powodu rozbieżności w wynikach badań doświadczalnych oraz heterogenności sepsy zalecana jest daleko posunięta ostrożność. Ze względu na konsekwencje zablokowania RAGE, obejmujące zmniejszenie aktywności czynników transkrypcji i aktywowanych przez nie linii sygnałowych, nie można przewidzieć następstw takiego zahamowania aktywności procesu zapalnego u chorych z zakażeniem bakteryjnym lub sepsą [6].

Podsumowując, RAGE jest wskaźnikiem uszkodzenia pneumocytów typu I oraz integralności bariery pęcherzykowo-łośniczkowej płuc. Bierze udział w przyleganiu komórek śródbłonna naczyniowego do kolagenu typu IV, a zatem do macierzy zewnątrzkomórkowej oraz ich rozprzestrzenianiu, co wpływa na prawidłową wymianę gazową i stabilizację pęcherzyków płucnych. Jest wczesnym wskaźnikiem ostrego uszkodzenia płuc w przebiegu pooperacyjnym oraz istotnym mediatorem odpowiedzi zapalnej na zakażenie.

INTERLEUKINA 15

IL-15, odkryta w 1994 r. i początkowo określona jako czynnik wzrostu komórek T, jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 14-15 kDa zbudowaną ze 114 aminokwasów, której gen znajduje się na chromosomie 4 w regionie q25-35 [10,38]. Mimo różnej sekwencji aminokwasów wykazuje biologiczne i strukturalne podobieństwo do IL-2. Receptor IL-15 (IL-15R) obejmuje podjednostkę β i γ kompleksu receptora IL-2 oraz swoistą podjednostkę α . IL-15 występuje w komórkach i pozakomórkowo w dwóch postaciach: SSP-IL-15 (short signal peptide) oraz LSP-IL-15 (long signal peptide). Różnią się one długością peptydu sygnałowego, dystrybucją wewnątrzkomórkową i sposobem wydzielania. Utworzenie kompleksu IL-15 z IL-15R α w komórce skutkuje zawieszeniem receptora na powierzchni komórki i stymulacją łańcucha sygnałowego związanego z IL-15 w tej komórce oraz - przez unikalną dla IL-15 prezentację *trans* - w innych sąsiadujących komórkach. Wydzielanie IL-15 na zewnątrz następuje po aktywacji komórki przez cytokiny prozapalne [38]. Źródłem cytokiny są monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne i nabłonkowe oraz fibroblasty różnych narządów, takich jak płuca, nerki, serce, mięśnie szkieletowe [36].

IL-15 jako plejotropowa i prozapalna cytokina stymuluje proliferację i różnicowanie komórek T, B oraz NK. Bierze udział w polaryzacji komórek T, aktywacji komórek CD8, dojrzewaniu makrofagów i komórek dendrytycznych. Pobudza fagocytozę i uwalnianie cytokin przez granulocyty. Szczególna rola IL-15 w patologii płuc polega na stymulowaniu dojrzewania i różnicowania NKC, które są niezbędnym elementem wczesnej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie [30]. Wiąże się to

Tabela 1. Udział mRAGE, CD163 i IL-15 w rozwoju procesu zapalnego w tkance płucnej

PAMPs DAMPs	LPS, peptydoglikan, kwas lipotejchowy, mannan, glukany, DNA lub RNA lub polisacharydy lub białka drobnoustrojów, HSP, fibrynogen, fibronektyna, hialurany, biglikany, HMGB-1, fragmenty DNA, ATP i inne			
PRRs	mRAGE	CD163	TLRs, NLRs, RLRs	
KOMÓRKI PŁUC	ATCI, MP, FB,	M2	ET, MP, DC, FB	NKC- IL-15
CZYNNIKI UWALNIANE DO OTOCZENIA	sRAGE, cytokiny, białka adhezyjne,	sCD163, TNF- α , IL-1 β , IL6, IL10	IL-15	
SKUTKI	migracja MP i NU, aktywacja zapalenia, uszkodzenie płuc	wzrost IL-10, aktywacja i kontynuacja zapalenia, gojenie	aktywacja komórek NK, T i B, ekspresja PRRs na NKC	obrona przed zakażeniem, aktywacja procesów autoimmunologicznych

z ekspresją PRRs na ich powierzchni, w tym TLRs, NLRs i RLRs. Odpowiedź NKC na PAMPs jest uwarunkowana obecnością w środowisku cytokin, w tym głównie IL-15. Jej niedobór hamuje funkcję NKC i upośledza odpowiedź na zakażenie [17] (tabela 1).

Hocke i wsp. analizowali podstawową i indukowaną ekspresję IL-15 i jej receptora w płucach myszy z zapaleniem płuc pneumokokowym lub wywołanym przez *Chlamydia pneumoniae* i u zdrowych osobników [16]. Wewnątrzkomórkową, konstytutywną ekspresję IL-15 oraz IL-15 α , β i γ wykazano w komórkach nabłonkowych oskrzeli, komórkach AT i AMs. Znamienny wzrost ekspresji IL-15 w pneumokokowym zapaleniu płuc stwierdzono już po 6 godzinach od wywołania zakażenia w przeciwieństwie do zakażenia *Chlamydia* i grupy zdrowej. Zwiększenie ekspresji IL-15 α odnotowano w komórkach nabłonkowych oskrzeli, mniejsze w komórkach AT i brak w AMs. Leukocyty naciekające tkankę płucną również wykazywały powierzchniową ekspresję IL-15 i IL-15 α , która utrzymywała się na stałym poziomie podczas trwania zakażenia. Zwiększone uwalnianie IL-15 przez ludzkie AMs chorych z zapaleniem płuc lub gruźlicą zaobserwowali Zissel i wsp. [36]. Poza aktywacją NKC wpływ zwiększonego stężenia IL-15 na zakażenie polega na zahamowaniu apoptozy komórek immunologicznych [15,28]. Korzystne następstwa zmniejszenia wtórnej do tego immunosupresji obserwowano po podaniu IL-15 myszom z doświadczalną sepsą i zapaleniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa* [17].

Mimo że cytokiny odgrywają istotną rolę w patogenezie uszkodzenia płuc, to ich znaczenie w ewolucji objawów i końcowym wyniku leczenia u ludzi nie zostało określone. Analiza stężenia IL-2 i IL-15 w BALF i surowicy ośmiu pacjentów z ARDS i dwudziestu sześciu z wysokim ryzykiem ARDS bez zachorowania wykazała istotny wzrost IL-15 w BALF chorych, którzy przeżyli w porównaniu do tych, którzy zmarli w grupie z ARDS, odpowiednio 473 $\pm$ 133 i 240 $\pm$ 1109 pg/mL [2]. Stwierdzono znamienne wyższy surowiczy poziom IL-15 w ARDS w porównaniu do chorych z ryzykiem ARDS, odpowiednio 427 $\pm$ 255 i 265 $\pm$ 213 pg/mL. W obrębie obu grup stężenia IL-15 były wyższe u chorych, którzy zmarli w porównaniu do tych, którzy przeżyli i wyniosły odpowiednio 597 $\pm$ 118 i 144 $\pm$ 93 pg/mL u chorych z ARDS oraz

590 $\pm$ 104 i 145 $\pm$ 57 pg/mL u chorych, u których nie rozwinął się ARDS. Czułość i swoistość IL-15 w surowicy w przewidywaniu przeżycia wyniosły 100% przy punkcie odcięcia 250 pg/mL. Wprawdzie korzystne wydaje się miejscowe zwiększenie ekspresji IL-15, to jednak systemowy wzrost stężenia tej cytokiny koreluje z ciężkością stanu ogólnego i zwiększoną śmiertelnością u chorych z ARDS [2]. Najnowsze badania sugerują udział IL-15 w procesie ostrego odrzucenia przeszczepu. IL-2 jest zasadniczym czynnikiem wzrostu limfocytów T i ich aktywatorem, powodując rekrutację i ekspansję limfocytów do przeszczepionego narządu. Jednak brak skuteczności klinicznej zablokowania tej drogi sygnałowej zasugerował, że limfocyty mogą być pobudzane przez inne czynniki w tym IL-15. Bhorade i wsp. opisali ostre odrzucenie przeszczepu u 21 z 42 pacjentów podanych przeszczepowi płuc [4]. Stwierdzono istotnie większe stężenie IL-15 u chorych z ostrym odrzuceniem w porównaniu do osób bez odrzucenia przy wykluczeniu wpływu zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub cytomegalowirusowego.

Zaburzona ekspresja IL-15 przyczynia się do rozwoju przewlekłych procesów zapalnych, autoimmunologicznych, zakaźnych i nowotworowych. Próby modyfikowania jej aktywności są ograniczone do warunków doświadczalnych, jednak należy pamiętać, że glikokortykoidy oraz metotreksat należą do stosowanych w praktyce preparatów hamujących ekspresję IL-15 [38]. Potencjalne możliwości wykorzystania szlaków sygnałowych związanych z IL-15 obejmują obniżenie śmiertelności chorych z ciężkim zakażeniem płuc i sepsą oraz zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepu. IL-15 może być również użytecznym czynnikiem identyfikującym pacjentów z ARDS, szczególnie z wysokim ryzykiem zgonu.

CD163

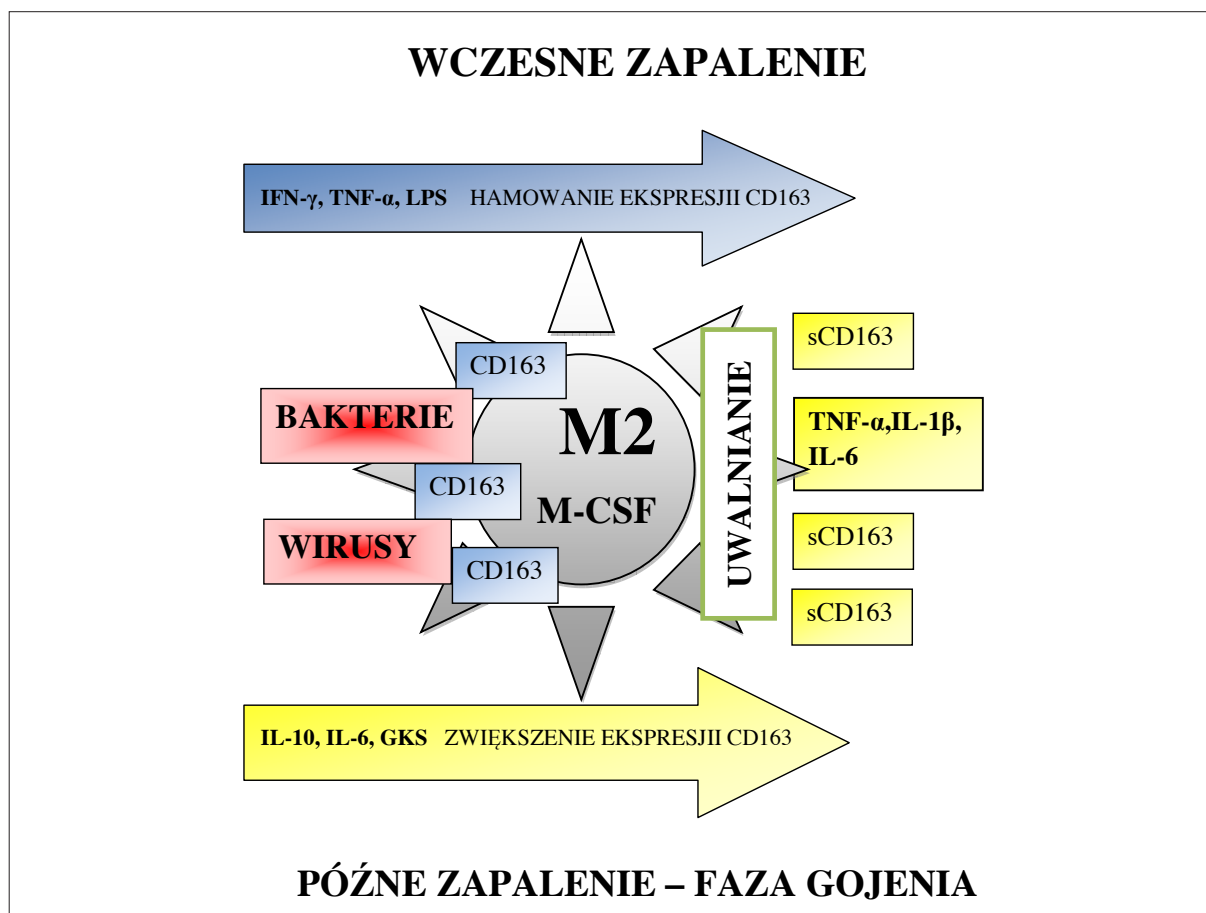
Cząsteczka CD163, opisana po raz pierwszy w 1987 r., jest błonową glikoproteiną o masie cząsteczkowej 130 kD, należąca do klasy B nadrodziny receptorów zmiataczy bogatych w cysteinę (SRCR-SF - scavenger receptor cysteine-rich superfamily) [19,37]. Receptory zmiatacze oprócz RAGE i TLRs wchodzi w skład PRRs, wśród których CD163 wyróżnia się zdolnością rozpoznawa-

nia całych bakterii i wirusów, a nie tylko ich fragmentów [9]. Gen CD 163 znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 12, zaś ekspresja mRNA i białka jest nasilana podczas różnicowania monocytów krwi zależnego od czynnika wzrostu makrofagów (M-CSF - macrophage colony-stimulating factor), a zmniejszana pod wpływem GM-CSF i IL-4 podczas różnicowania w kierunku komórek dendrytycznych [5]. CD163 jest zbudowany z fragmentu zewnątrzkomórkowego utworzonego przez 9 domen bogatych w cysteinę, który przechodzi w część błonową i kończy się krótkim wewnątrzkomórkowym łańcuchem, zawierającym sekwencję aminokwasów do fosforylacji przez kinazę kreatynową i kinazę C. Zależnie od długości i struktury fragmentu wewnątrzkomórkowego wyróżnia się 4 izoformy receptora. Powierzchniowa ekspresja CD163 obejmuje postać z krótkim łańcuchem wewnętrznym, pozostałe izoformy biorą udział w endocytozie i transporcie wewnątrzkomórkowym [3]. Zewnątrzkomórkowy fragment receptora jest wykrywany jako postać rozpuszczalna (sCD163) w surowicy krwi osób zdrowych.

Ekspresja CD163 obejmuje wyłącznie linię komórkową MP, do której należą monocyty i makrofagi, a zwłaszcza dojrzałe monocyty ze zdolnością do fagocytozy oraz dojrzałe makrofagi tkankowe, takie jak komórki Browicza-

-Kupffera, makrofagi śledziony, grasicy, szpiku kostnego i ośrodkowego układu nerwowego oraz AMs płuc [3,19]. MP są istotnym elementem odpowiedzi tkanki płucnej na czynniki uszkodzające i odgrywają ważną rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej. W oparciu o ich funkcje pro- i przeciwzapalne wyróżnia się subpopulację M1, która jest źródłem czynników prozapalnych oraz subpopulację M2, odpowiedzialną za wytwarzanie mediatorów przeciwzapalnych i udział w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że CD163 jest swoistym markerem populacji monocytów/makrofagów o silnych właściwościach przeciwzapalnych [37]. Zwiększenie ekspresji receptora następuje pod wpływem IL-10, IL-6 i glikokortykoidów, natomiast zahamowanie w obecności IFN- γ , TNF- α i LPS [5]. Może to tłumaczyć niską ekspresję CD163 we wczesnej fazie zapalenia oraz zwiększoną na etapie gojenia. Poziom rozpuszczalnej postaci receptora w surowicy jest odwrotnie proporcjonalny do ekspresji błonowej, co wskazuje, że źródłem sCD163 są krążące monocyty i makrofagi tkankowe, a proces odłączania fragmentu zewnątrzkomórkowego redukuje ekspresję CD163 na makrofagach (ryc. 2).

Funkcja CD163 jest związana z oczyszczaniem organizmu z wolnej hemoglobiny (Hb), regulacją erytropoezy oraz z rozwojem odpowiedzi immunologicznej na



Ryc. 2. Schemat udziału CD 163 w rozwoju procesu zapalnego (opis w tekście) [1,3,5,8,18,19,36]; M2 – makrofagi typu 2, M-CSF – czynnik wzrostu makrofagów, IFN- γ – interferon γ , TNF- α – czynnik martwicy nowotworu- α , LPS – lipopolisacharyd, IL-1 β – interleukina-1 β , GKS – glikokortykoidy

uszkodzenie i zakażenie. Zdolność CD163 do wiązania kompleksów Hb-haptoglobina (Hb-Hp) umożliwia ich internalizację oraz wewnątrzkomórkową eliminację, co zapobiega rozwojowi stresu oksydacyjnego i zapalenia w następstwie pozakomórkowego metabolizmu Hb [20]. W przebiegu opisanej reakcji dochodzi także do uwalniania przez makrofagi czynników przeciwzapalnych, w tym IL-10, która nasila ekspresję CD163 umożliwiając dalsze usuwanie Hb. Endogennym ligandem CD163 jest również TWEAK (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), który jest jednym z niezbędnych elementów wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, wykazującym aktywność apoptotyczną i prozapalną. Związanie TWEAK przez CD163 powoduje neutralizację obu cząsteczek, hamuje aktywność apoptotyczną TWEAK. W procesie zapalnym rozwijającym się w przebiegu zakażenia CD163 pełni rolę receptora, który wiąże bakterie lub wirusy. Skutkiem tej interakcji jest zwiększenie uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6 przez MP. Jednocześnie uwalniana cząsteczka sCD163 hamuje proliferację komórek T, co ma ścisły związek z rozwojem klinicznych objawów, takich chorób jak reumatoidalne zapalenie stawów i astma [20].

Abdullah i wsp. badali ekspresję Hp i CD 163 w hodowli ludzkich tkanek i komórek dróg oddechowych w odpowiedzi na stymulację mediatorami zapalnymi, takimi jak LPS, Pam3, IL-6 i deksametazon (DEX) oraz patogenami wywołującymi zapalenie płuc, w tym *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* [1]. Autorzy wykazali, że AM oraz komórki ATII syntetyzują płucną Hp (pHp), której ekspresja istotnie wzrosła pod wpływem czynników zapalnych. W następstwie obserwowano uwolnienie czynników chemotaktycznych, np. IL-8, MCP-1, które umożliwiają kontynuację procesu zapalnego i odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób przewlekłych, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i sarkoidoza. Jednocześnie IL-6 i DEX zwiększyły ekspresję CD163, dla którego pHp jest ligandem, co prawdopodobnie hamuje stres oksydacyjny i zmniejsza aktywność procesu zapalnego związanego z Hb. Pod wpływem zakażenia *Haemophilus influenzae* obserwowano obniżenie mRNA dla pHp i CD163 w tkance płucnej przy dużym nagromadzeniu białka pHp wewnątrzkomórkowo. Wzrost miejscowego wytwarzania pHp pod wpływem zapalenia i gwałtowne zwiększenie ekspresji CD163 wskazuje na rolę obu molekuł w regulacji odpowiedzi immunologicznej w płucach [1]. W doświadczalnym zapaleniu płuc u świni stwierdzono ekspresję CD163 na MP naciekających tkankę płucną przy jednoczesnym zwiększeniu odsetka monocytów CD 163⁺ we krwi obwodowej, co może wskazywać na uaktywnienie alternatywnej drogi dojrzewania MP, polegającej na ekspresji CD163 na monocytach krwi

obwodowej i ich migracji do tkanki płucnej [24]. Istotną rolę ekspresji CD163 na MP w regulacji odpowiedzi zapalnej płuc potwierdzili Kunz i wsp. w badaniu 114 pacjentów z POCHP [21]. W tej grupie chorych zaprzestanie palenia tytoniu było związane ze zwiększeniem CD 163 w BALF, tak więc z polaryzacją makrofagów w stronę fenotypu przeciwzapalnego – M2. Wykazano, że ekspozycji na dym tytoniowy, który jest egzogennym czynnikiem prozapalnym, towarzyszy obniżenie ekspresji CD 163 na makrofagach płucnych, zaburzając w ten sposób równowagę odpowiedzi zapalnej. Miejscowe zwiększenie ekspresji CD163 na płucnych MP nie jest jednoznaczne ze wzrostem sCD163 w surowicy krwi. Gaini i wsp. obserwowali wyższe stężenia sCD163 we krwi pacjentów z ciężką sepsą lub bakteremią w porównaniu do osób zdrowych i wyniosły one odpowiednio 3,63 i 2,99 mg/L, a także u chorych, którzy zmarli w porównaniu do tych, którzy przeżyli, odpowiednio 12,3 i 4,8 mg/L [12,13]. Jednak zakażenie ograniczone do narządu, także zapalenie płuc przebiegające bez objawów SIRS, nie powodowały istotnego wzrostu systemowego stężenia receptora. Analiza pola pod krzywą ROC wykazała niską wartość dyskryminacyjną sCD163 w różnicowaniu obecności lub braku zakażenia, przyjmując wartość 0,58 [12].

PODSUMOWANIE

Współczesna medycyna dostarcza nowych technik badawczych, umożliwiających poznawanie mechanizmów odpowiedzi tkanek i komórek na czynniki uszkadzające i zapalne. Coraz większego znaczenia nabiera możliwość przewidywania skuteczności leczenia i określenia rokowania. Przedstawione w pracy elementy wczesnej odpowiedzi układu immunologicznego stwarzają ku temu nowe możliwości. Podwyższone stężenie sRAGE w BALF lub surowicy może być wykorzystane jako wczesny wskaźnik uszkodzenia płuc w przebiegu ogólnoustrojowego zapalenia. W ocenie rokowania chorych z ARDS pomocne może być oznaczenie surowiczego stężenia IL-15 oraz sCD163, natomiast zwiększenie ekspresji CD163 w tkance płucnej i obniżenie poziomu sCD163 w surowicy wskazuje na proces gojenia. Mediatorzy te w przyszłości mogą się stać celem nowych schematów leczenia w zagrażających życiu schorzeniach układu oddechowego. Należy jednak podkreślić, że złożoność mechanizmów i wzajemne oddziaływanie różnych mediatorów na siebie znacząco utrudniają interpretację wyników, a wykorzystanie uzyskanych informacji wymaga przeprowadzenia wielu badań klinicznych. Wydaje się, że dokładne poznanie patomechanizmów wczesnej odpowiedzi na uszkodzenie lub zakażenie może być kluczem do rozwoju diagnostyki różnicowej, wprowadzania nowych metod profilaktyki i leczenia uszkodzenia płuc.

PÍSMIENICTWO

- [1] Abdullah M., Kähler D., Vock C., Reiling N., Kugler C., Drömann D., Rupp J., Hauber H.P., Fehrenbach H., Zabel P., Vollmer E., Dalhoff K., Goldmann T.: Pulmonary haptoglobin and CD163 are functional immunoregulatory elements in the human lung. *Respiration*, 2012; 83: 61-73
- [2] Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M.G., Perisinakis K., Karkavitsas N., Bours D.: Association between increased levels of IL-2 and IL-15 and outcome in patients with early acute respiratory distress syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002; 32: 862-867
- [3] Akila P., Prashant V., Suma M.N., Prashant S.N., Chaitra T.R.: CD163 and its expanding functional repertoire. *Clin. Chim. Acta*, 2012; 413: 669-674
- [4] Bhorade S.M., Yu A., Vigneswaran W.T., Alex C.G., Garrity E.R.: Elevation of interleukin-15 protein expression in bronchoalveolar fluid in acute lung allograft rejection. *Chest*, 2007; 131: 533-538
- [5] Buechler C., Ritter M., Orsó E., Langmann T., Klucken J., Schmitz G.: Regulation of scavenger receptor CD 163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and antiinflammatory stimuli. *J. Leukoc. Biol.*, 2000; 67: 97-103
- [6] Christaki E., Lazaridis N., Opal S.M.: Receptor for advanced glycation end products in bacterial infection: is there a role for immune modulation of receptor for advanced glycation end products in the treatment of sepsis? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2012; 25: 304-311
- [7] Christaki E., Opal S.M., Keith J.C.Jr., Kessimian N., Palardy J.E., Parejo N.A., Tan X.Y., Piche-Nicholas N., Tchistiakova L., Vlasuk G.P., Shields K.M., Feldman J.L., Lavallie E.R., Arai M., Mounts W., Pittman D.D.: A monoclonal antibody against RAGE alters gene expression and its protective in experimental models of sepsis and pneumococcal pneumonia. *Shock*, 2011; 35: 492-498
- [8] Czaban S.L., Wojewódzka-Żeleznikowicz M., Jaworowska J., Kuźniak W., Ładny J.R., Poniatowski B.: Zapalenia płuc u chorych leczonych w szpitalnym oddziale ratunkowym po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia. *Postępy Nauk Med.*, 2009; 22: 63-67
- [9] Fabrick B.O., van Bruggen R., Deng D.M., Ligtenberg A.J., Nazmi K., Schornagel K., Vloet R.P., Dijkstra C.D., van Den Berg T.K.: The macrophage scavenger receptor CD 163 functions as an innate immune sensor for bacteria. *Blood*, 2009; 113: 887-892
- [10] Fehniger T.A., Caligiuri M.A.: Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood*, 2001; 97: 14-32
- [11] Frank J.A., Parsons P.E., Matthay M.A.: Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest*, 2006; 130: 1906-1914
- [12] Gaini S., Koldkjaer O.G., Pedersen S.S., Pedersen C., Moestrup S.K., Moller H.J.: Soluble haemoglobin scavenger receptor (sCD163) in patients with suspected community-acquired infections. *APMIS*, 2006; 114: 103-111
- [13] Gaini S., Pedersen S.S., Koldkjaer O.G., Pedersen C., Moestrup S.K., Moller H.J.: New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008; 151: 423-431
- [14] Halbertsma F.J., Vaneker M., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G.: Cytokines and biotrauma i ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth. J. Med.*, 2005; 63: 382-392
- [15] Hocke A.C., Hartmann I.K., Eitel J., Optiz B., Scharf S., Suttorp N., Hippenstiel S.: Subcellular expression pattern and role of IL-15 in pneumococci induced lung epithelial apoptosis. *Histochem. Cell Biol.*, 2008; 130: 165-176
- [16] Hocke A.C., Lampe M.P., Witzernath M., Mollenkopf H., Zerrahn J., Schmeck B., Kessler U., Krüll M., Hammerschmidt S., Hippenstiel S., Schütte H., Suttorp N., Rosseau S.: Cell-specific interleukin-15 and intertleurkin-15 receptor subunit expression and regulation in pneumococcal pneumonia – comparison to chlamydial lung infection. *Cytokine*, 2007; 38: 61-73
- [17] Inoue S., Unsinger J., Davis C.G., Muenzer J.T., Ferguson T.A., Chang K., Osborne D.F., Clark A.T., Coopersmith C.M., McDunn J.E., Hotchkiss R.S.: IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J. Immunol.*, 2010; 184: 1401-1409
- [18] Kędziora S., Słotwiński R.: Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 30-38
- [19] Kowal K., Silver R., Sławińska E., Bielecki M., Chyczewski L., Kowal-Bielecka O.: CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2011; 49: 365-374
- [20] Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C., Sonne O., Hoffman H.J., Law S.K., Moestrup S.K.: Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*, 2001; 409: 198-201
- [21] Kunz L.I., Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Budulac S.E., Timens W., van Wijngaarden S., Schrumpf J.A., Rabe K.F., Postma D.S., Sterk P.J., Hiemstra P.S.; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group: Smoking status and anti-inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD. *Respir. Res.*, 2011; 12: 34
- [22] Liu X., Chen Q., Shi S., Shi Z., Lin R., Tan L., Yu J., Shu Q., Fang X.: Plasma sRAGE enables prediction of acute lung injury after cardiac surgery in children. *Crit. Care*, 2012; 16: R91
- [23] Morbini P., Villa C., Campo I., Zorzetto M., Inghilleri S., Luisetti M.: The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? *Mod. Pathol.*, 2006; 19: 1437-1445
- [24] Ondrackova P., Nechvatalova K., Kucerova Z., Leva L., Dominguez J., Faldyna M.: Porcine mononuclear phagocyte subpopulations in the lung, blood and bone marrow: dynamics during inflammation induced by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet. Res.*, 2010; 41: 64
- [25] Parmley L.A., Elkins N.D., Fini M.A., Liu Y.E., Repine J.E., Wright R.M.: α -4/ β -1 and α -L/ β -2 integrins mediate cytokine induced lung leukocyte-epithelial adhesion and injury. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 152: 915-929
- [26] Pietkiewicz J., Seweryn E., Bartyś A., Gamian A.: Receptory produktów zaawansowanej glikacji – znaczenie fizjologiczne i kliniczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 511-523
- [27] Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S.; ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012; 307: 2526-2533
- [28] Small C.L., McCormick S., Gill N., Kugathasan K., Santosuosso M., Donaldson N., Heinrichs D.E., Ashkar A., Xing Z.: NK cells play a critical protective role in host defense against acute extracellular *Staphylococcus aureus* bacterial infection in the lung. *J. Immunol.*, 2008; 180: 5558-5568
- [29] Smuszkiewicz P., Trojanowska I., Tarczyńska A.: Badanie bronchofiberoskopowe na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii. *Ogólnopol. Przegl. Med.*, 2009; 5: 56-60
- [30] Souza-Fonseca-Guimaraes F., Adib-Conquy M., Cavaillon J.M.: Natural killer (NK) cells in antibacterial innate immunity: angels or devils? *Mol. Med.*, 2012; 18: 270-285
- [31] Su X., Looney M.R., Gupta N., Matthay M.A.: Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an indicator of direct lung injury in models of experimental lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2009; 297: L1-L5
- [32] Uchida T., Shirasawa M., Ware L.B., Kojima K., Hata Y., Makita K., Mednick G., Matthay Z.A., Matthay M.A.: Receptor for advanced

glycation end products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173: 1008-1015

[33] van Zoelen M.A., Achouiti A., van der Poll T.: RAGE during infectious diseases. *Front. Biosci.*, 2011; S3: 1119-1132

[34] van Zoelen M.A., Schouten M., de Vos A.F., Florquin S., Meijers J.C., Nawroth P.P., Bierhaus A., van der Poll T.: The receptor for advanced glycation end products impairs host defense in pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.*, 2009; 182: 4349-4356

[35] Zeng L., Zhang A.Q., Gu W., Zhou J., Zhang L.Y., Du D.Y., Zhang M., Wang H.Y., Yan J., Yang C., Jiang J.X.: Identification of haplotype tag single nucleotide polymorphisms within the receptor for advanced glycation end products gene and their clinical relevance in patients with major trauma. *Crit. Care*, 2012; 16: R131

[36] Zissel G., Bäumer I., Schlaak M., Müller-Quernheim J.: *In vitro* release of interleukin-15 by broncho-alveolar lavage cells and peripheral blood mononuclear cells from patients with different lung diseases. *Eur. Cytokine Netw.*, 2000; 11: 105-112

[37] Zwadlo G., Voegeli R., Schultze Osthoff K., Sorg C.: A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. *Exp. Cell Biol.*, 1987; 55: 295-304

[38] Żyżyńska-Granica B.: Interleukina 15 – co już wiemy? Budowa, receptory i inhibitory. *Postępy Biol. Komórki*, 2011; 38: 435-452

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.