

Received: 25.04.2017
Accepted: 21.03.2019
Published: 23.08.2019

Chemokiny – rola w procesach zapalnych i nowotworowych

Chemokines – role in inflammatory and cancer diseases

Sylwia Cisoń-Jurek, Paulina Czajka-Francuz, Tomasz Francuz, Jerzy Wojnar

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

Streszczenie

Znanych jest ponad 50 rodzajów ludzkich chemokin, a liczba nowo odkrywanych związków z tej grupy wciąż rośnie. Chemokiny to małowagowe peptydy; zaliczane do cytokin o właściwościach chemotaktycznych. Nawet niewielka modyfikacja w składzie chemokin, dotycząca pojedynczego aminokwasu, klasyfikuje je do określonych grup i wywołuje zmianę funkcji biologicznych cząsteczek. Związki te to jedne z najbardziej istotnych w aktywacji oraz migracji komórek układu odpornościowego. Biorą udział zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych organizmu. Odpowiedź komórkowa indukowana jest przez wiązanie swoistych receptorów błonowych. Najnowsze badania dowodzą udziału tych związków w procesach embriogenezy, organogenezy, alergiach, gojeniu ran, angiogenezy i apoptozy oraz w przebiegu infekcji bakteryjnych, wirusowych, procesach autoimmunologicznych i nowotworzeniu. Przez uczestnictwo w przewlekłym zapaleniu, związki te mogą także wpływać na zaburzenie procesów różnicowania i utratę kontroli nad proliferacją komórek. Współistnienie procesów zapalnych i nowotworowych, wpływ chemokin na komórki związane z guzem oraz komórki podścieliska, a także na mechanizmy ucieczki immunologicznej, to wciąż aktualny problem badawczy. Istotnym wydaje się zrozumienie zależności dotyczących struktury i funkcji receptorów chemokin, regulacji ich ścieżek sygnałowych oraz mechanizmów genetycznych i epigenetycznych regulujących ekspresję chemokin i ich receptorów. Poprzez możliwości hamowania ich receptorów, związki te stwarzają nowe perspektywy terapeutyczne. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący budowy i klasyfikacji chemokin oraz podsumowano najważniejsze znane funkcje chemokin.

Słowa kluczowe:

chemokiny • receptory chemokin • choroby zapalne • nowotwory

Summary

Over 50 human chemokines are known at present; the number of the newly discovered compounds from this group still grows. These proteins of low molecular weight, belonging to the family of cytokines with chemotactic properties. Chemokines participate in the physiological and pathological processes of the organism. Recent papers show their role in the processes of embryogenesis, organogenesis, allergies, wound healing, angiogenesis and apoptosis, the course of viral and bacterial infections, autoimmune diseases and cancerogenesis. Chemokines play crucial role in activation and migration of immune cells. Being a key player in chronic inflammation, chemokines may interfere the processes of cellular differentiation and contribute to loss of control over proliferation. Coexistence of inflammatory and cancerogenesis processes, impact of chemokines on cells associated with the tumor and stromal cells, mechanisms of immunological escape is considered to be a current scientific issue. Newly discovered functions of chemokines may reveal their new roles and create the new therapeutic perspectives. It is important to understand the relationship between the structure and function of chemokine receptors, the regulation of their signaling

Keywords:	pathways and the genetic and epigenetic mechanisms that regulate the expression of chemokines and their receptors. This article presents the current state of knowledge regarding the construction and classification of chemokines and summarizes the most prominent roles of chemokines. Chemokines are still the subject of many scientific studies, new functions are being discovered. It gives an opportunity to limit the development of many dangerous diseases.
Keywords:	chemokines • chemokine receptors • inflammatory diseases • cancers
GICID	01.3001.0013.3669
DOI:	10.5604/01.3001.0013.3669
Word count:	8207
Tables:	4
Figures:	–
References:	91

Adres autorki: Sylwia Cisoń-Jurek, Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Reymonta 8, 40-027 Katowice; e-mail: sylwiacison@o2.pl

Wykaz skrótów: **ACKR** – atypowe receptory chemokin (atypical chemokine receptors), **ALL** – ostra białaczka limfocytowa (acute lymphoblastic leukemia), **AML** – ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia), **bFGF** – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor), **CAF** – fibroblasty swoiste nowotworów (carcinoma associated fibroblasts), **CCL** – chemokina z rodziny CC, **CCL2** – chemokina MCP-1, białkowy chemoatraktant monocytów (monocyte chemoattractant protein-1), **CCL19** – chemokina MIP-3 beta (macrophage inflammatory protein-3 beta), **CCL20** – chemokina MIP-3 alfa (macrophage inflammatory protein-3A), **CCL21** – chemokina 6Ckine (chemokine with 6 cysteines), **CCR** – receptor chemokin typu CC, **CXCL** – chemokina z rodziny CXC, **CX3CL1** – chemokina o nazwie fraktalkina Fkn- białko z domeną chemokinową, **CXCL1** – chemokina GRO alfa (growth regulated oncogene), **CXCL4** – chemokina czynnik płytkowy 4 PF4 (platelet factor 4), **CXCL5** – chemokina ENA-78 (epithelial-derived neutrophil activating peptide 78), **CXCL7** – chemokina NAP-2 (neutrophil activating peptide 2), **CXCL8** – chemokina IL-8 (interleukin 8), **CXCL9** – chemokina MIG (monokine induced by gamma interferon), **CXCL10** – chemokina IP-10 (interferon gamma-induced protein 10), **CXCL12** – chemokina SDF-1, czynnik pochodzenia stromalnego (stromal cell-derived factor), **CXCL13** – chemokina BCA-1 (B cell-attracting chemokine 1), **CXCR** – receptor chemokin typu CXC, **COX-2** – cyklooksigenaza indukowalna, **EGF** – czynnik wzrostu naskórka (epidermal growth factor), **HCC** – pierwotny rak wątroby (hepatocellular carcinoma), **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor/scatter-factor), **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (intercellular adhesion molecule 1), **MadCAM-1** – cząsteczka adhezyjna błon śluzowych 1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), **MDSC** – mieloidalne komórki supresorowe (myeloid derived suppressor cells), **MMP** – metaloproteazy (matrix metalloproteinases), **MSC** – mezenchymalne komórki macierzyste (mesenchymal stem cells), **M-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), **NHL** – chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's lymphoma), **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet – derived growth factor), **TAM** – makrofagi towarzyszące nowotworowi (tumor associated macrophages), **TAN** – neutrofile związane z guzem (tumor – associated neutrophils), **TIM** – makrofagi naciekające guz (tumor infiltrating macrophages), **TIL** – limfocyty infiltrujące guz (tumor infiltrating lymphocytes), **TGF beta** – transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor beta), **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **VCAM-1** – białka adhezji naczyniowej 1 (vascular cell adhesion molecule 1), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Chemokiny zostały odkryte w latach dziewięćdziesiątych XX w. Do niedawna sądzono, iż związki te są jedynie odpowiedzialne za stymulację migracji leukocytów z krwi do tkanek oraz ognisk zapalenia w organizmie. Autorzy nowszych prac udowodnili, że związki te mają wpływ na znacznie więcej procesów: stymulują chemo-

taksję leukocytów, regulują procesy wewnątrzkomórkowe, odpowiedź immunologiczną oraz biorą udział w patogenezie chorób o podłożu zapalnym, autoimmunologicznym i rozrostowym. Ponadto wykazano, iż wpływają na aktywację molekuł adhezyjnych, aktywację i różnicowanie leukocytów, regulację proliferacji komórek i apoptozy, angiogenezę, embriogenezę i organogenezę [26].

Podobnie jak w innych cytokinach, zmienione stężenie chemokin w poszczególnych stanach chorobowych może stanowić cel badań – jako potencjalnych markerów diagnostycznych lub prognostycznych, a także obiecujący cel interwencji terapeutycznych. Niektóre z tych cząstek, np. CCL2, CCL5 oraz CCL20 są już postrzegane jako nowe biomarkery w procesach miażdżycowych, cukrzycy oraz w zapalnych chorobach skóry. Rozważa się także możliwość wykorzystania chemokiny CXCL12 jako potencjalnego celu interwencji terapeutycznej w raku jelita grubego, piersi oraz płuca. Nieustannie odkrywano nowe procesy, w które są zaangażowane te cząsteczki. W artykule przedstawiono najważniejsze znane funkcje chemokin.

BUDOWA I KLASYFIKACJA CHEMOKIN

Chemokiny pod względem chemicznym są peptydami zbudowanymi z 70–130 aminokwasów [16], strukturalnie i funkcjonalnie zbliżone do czynników wzrostu. Charakteryzują się 20–50% homologią sekwencji między cząsteczkami, co znajduje odzwierciedlenie w podobieństwach strukturalnych. Zgodnie z nazewnictwem wprowadzonym w 2000 r., nazwy poszczególnych typów tych związków tworzy się przez dodawanie litery L (ligand) wraz z nadaniem kolejnego numeru. Większość związków w swojej budowie zawiera cztery charakterystyczne reszty cysteinowe, które tworząc mostki dwusiarczkowe decydują o ich trójwymiarowej strukturze. W budowie chemokin liczba reszt cysteinowych oraz ich wzajemne położenie stały się jednym z elementów ich klasyfikacji. Chemokiny podzielono na 4 grupy ze względu na ich budowę; oznacza się je skrótami, gdzie C oznacza resztę cysteinową, a X - dowolne reszty aminokwasowe [9]:

- grupa CXC (alfa), wśród nich chemokiny: IL-8 (CXCL8), PF4 (CXCL4),
- grupa CC (beta), wśród nich: MIP1 alfa (CCL3) i MIP1beta (CCL4), RANTES (CCL5),
- grupa C (gamma), wśród nich limfotaktyna alfa (XCL1) i limfotaktyna beta (XCL2),
- grupa CX3C (delta), wśród nich jedyny przedstawiciel grupy – fraktalkina, (Fkn, chemo-kina CX3CL1).

Największą spośród wymienionych grup są chemokiny CC. Rolę immunologiczną w organizmie tej grupy chemokin przedstawiono w tabeli 1. Rodzina składa się z 28 chemokin o różnorodnym zakresie działania, obejmującym zarówno destrukcję aksonów mózgu przez wpływ na migrację autoagresywnych komórek Th1 i monocytów w stwardnieniu rozsianym (wzrost stężenia chemokin: CCL3, CCL4, CCL5), jak i udział w patogenezie chorób alergicznych przez wpływ na chemotaksję eozynofiliów do ognisk zapalnych w oskrzelach (udział chemokin: CCL2, CCL3, CCL5, CCL11). Związki z tej grupy odgrywają także rolę w procesach miażdżycowych (udowodniony udział chemokiny CCL2 w tworzeniu blaszek miażdżycowych) i odrzucaniu przeszczepów (wykazano obecność zwiększonego stężenia CCL5 w tkance odrzuconych przeszczepów nerkowych) [63].

W grupach chemokin CXC i CC występują tzw. motywy, czyli sekwencje aminokwasów, mające znaczenie w funkcjonowaniu poszczególnych związków z tych grup. Wśród chemokin CXC, których rolę w organizmie przedstawia tabela 2, wyodrębniono dwie podgrupy, nazywane chemokinami ELR oraz non-ELR [20, 70], ze względu na występowanie motywu ELR (sekwencji aminokwasów Glu-Leu-Arg) bądź jego brak. Motyw ten jest wykorzystywany podczas wiązania i aktywacji swoistego receptora. Chemokiny należące do grupy ELR łączą się z receptorem CXCR2 (rzadziej z receptorem CXCR1), a należące do podtypu non-ELR z pozostałymi receptorami: CXCR3, CXCR4 oraz CXCR5, CXCR6 i CXCR7.

Do podtypu ELR należą chemokiny od CXCL1 do CXCL3, od CXCL5 do CXCL8, a także CXCL15. Wykazują właściwości angiogenne, chemotaktyczne dla neutrofilów i ulegają wiązaniu przez receptory CXCR2. Natomiast do podgrupy non-ELR zaliczono chemokiny: CXCL4 oraz kolejne od CXCL9 do CXCL14, CXCL16 oraz CXCL17 [5]. Cząsteczki z tej grupy poprzez receptor CXCR3B modulują aktywację limfocytów, jednak nie mają właściwości angiogenetycznych. Chemokina CXCL12 również jest zaliczana do grupy non-ELR, lecz w przeciwieństwie do pozostałych, wiążąc się z receptorem CXCR4 na komórkach śródbłonna, ma zarówno właściwości angiogenetyczne jak i chemotaktyczne dla neutrofilii.

Wśród chemokin typu CC wyróżniono dwie podgrupy: białka zapalne makrofagów (macrophages inflammatory proteins, MIP) oraz monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy (monocyte chemotactic proteins, MCP), będące typowymi chemoatraktantami, czyli cząsteczkami indukującymi procesy przemieszczania się w określonym kierunku w odpowiedzi na sygnały środowiskowe w komórkach mających zdolność ruchu. Wpływ na komórkę jest zależny od stężenia. Natężenie odpowiedzi na atraktant warunkuje zazwyczaj gradient jego stężenia w medium pozakomórkowym [78].

Większość z poznanych dotąd chemokin jest wydzielana poza komórkę, a tylko niektóre są zakotwiczone w błonie komórkowej. Szczególnym przypadkiem jest ludzka chemokina CX3C (fraktalkina, czyli CX3CL1), której postać błonowa w odróżnieniu od większości chemokin nie jest wytwarzana w leukocytach, ale w obrębie komórek śródbłonna oraz neuronach. Jej działanie w organizmie przedstawia tabela 3 [77]. Rolę immunologiczną chemokin grupy C przedstawiono w tabeli 4.

Ze względu na charakter wydzielania poszczególnych chemokin można je podzielić na te o ekspresji konstytutywnej, wydzielane w sposób ciągły oraz na chemokiny prozapalne, syntetyzowane w odpowiedzi na stymulację przez czynnik zakaźny. Niektóre chemokiny mogą ulegać ekspresji w warunkach zapalenia w pewnych typach komórek, podczas gdy w innych typach ulegają ekspresji konstytutywnej. Synteza chemokin podlega regulacji na wielu poziomach. Ich ekspresja stymulowana jest przez różnorodne sygnały, w tym produkty rozkładu bakterii, niedotlenienie, stres oksydacyjny, cytokiny prozapalne: TNF-alfa, IL-1, IFN-gamma oraz IL-6, a także trombinę.

Tabela 1. Chemokiny grupy CC wraz z ich rolą immunologiczną w organizmie (stworzone na podstawie bazy: National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Chemokina	Działanie
Grupa CC	
CCL1	Wydzielana przez aktywowane komórki T; wykazuje aktywność chemotaktyczną dla monocytów; wiąże się z receptorem CCR8. It binds to the chemokine (CC motif) receptor 8 [provided by RefSeq, Sep 2014].
CCL2	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla monocytów i bazofilów; udział w patogenezie chorób: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, miażdżyca, stwardnienie rozsiane, odrzucenie przeszczepu, choroby alergiczne, astma; wiąże się z receptorami CCR2, CCR4, ACKR1, ACKR2.
CCL3	Różnicowanie komórek CD4+, współdziała z CCL4 [28]; udział w patogenezie chorób: HIV-1 [45], reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, odrzucenie przeszczepu, choroby alergiczne, astma. Wiąże się z receptorami CCR1, CCR4, CCR5.
CCL4	Białko zapalne makrofagów - 1 β (MIP-1 β) kodowane przez gen CCL4 jest monoindukowalną monokiną i jest jednym z głównych czynników hamujących HIV wytwarzanych przez limfocyty T CD8+; wykazuje aktywność chemotaktyczną dla komórek NK, monocytów, udział w patogenezie chorób: reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, odrzucenie przeszczepu, astma. Wiąże się z receptorami CCR5, CCR8, ACKR2.
CCL5	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla monocytów, limfocytów T pomocniczych i eozynofili; powoduje uwalnianie histaminy z bazofilów i aktywuje eozynofile; bierze udział w patogenezie chorób: alergicznych, AIDS2, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, odrzucenie przeszczepu, astma. Wiąże się z receptorami CCR1, CCR3, CCR5, ACKR1, ACKR2.
CCL6	Nie występuje u człowieka, została zidentyfikowana u myszy.
CCL7	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla makrofagów podczas procesu zapalenia, uczestniczy w powstawaniu przerzutów; wiąże się z receptorami CCR1, CCR2, CCR3, ACKR1, ACKR2.
CCL8	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla monocytów, limfocytów, bazofilów i eozynofili; rekrutacja leukocytów do miejsca zapalenia, przez co może przyczynić się do nacieku leukocytów związanych z guzem oraz poprzez wiązanie się z CCR5 (koreceptor HIV-1) jest silnym inhibitorem replikacji wirusa HIV-1; wiąże się z receptorami CCR1, CCR3, CCR5, ACKR1, ACKR2.
CCL9	Nie występuje u człowieka, została zidentyfikowana u myszy.
CCL10	Nie występuje u człowieka, została zidentyfikowana u myszy.
CCL11	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla eozynofili; udział w eozynofilowych chorobach zapalnych: atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, astma i zakażenia pasożytnicze; wiąże się z receptorami CCR2, CCR3, CCR5, ACKR1, ACKR2.
CCL12	Nie występuje u człowieka, została zidentyfikowana u myszy.
CCL13	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla monocytów limfocytów, bazofilów i eozynofili; rola w akumulacji leukocytów podczas zapalenia; mogą również uczestniczyć w rekrutacji monocytów do ściany naczyń w miażdżycy; wiąże się z receptorami CCR2, CCR3, CCR5, ACKR1, ACKR2.
CCL14	Powoduje zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i uwalniania enzymu w monocytach; wiąże się z receptorami CCR1, CCR5, ACKR1, ACKR2.
CCL15	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów T i monocytów; wiąże się z receptorami CCR1 oraz CCR3.
CCL16	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów T i monocytów; wykazuje także silną aktywność mielosupresyjną i hamuje rozrost szpikowych komórek progenitorowych. Ekspresja genu regulowana jest przez IL-10; wiąże się z receptorami CCR1, CCR2, CCR5 oraz CCR8.

Chemokina	Działanie
CCL17	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów T; ważna rola w rozwoju limfocytów T w grasicy, a także w migracji i aktywacji dojrzałych limfocytów T; wiąże się z receptorami CCR4, ACKR1, ACKR2.
CCL18	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla naiwnych komórek T CD4+ i CD8+; Chemokina przyciąga naiwne limfocyty T do komórek dendrytycznych i aktywuje makrofagi w węzłach chłonnych. Może odgrywać rolę zarówno w odpowiedzi humoralnej jak i komórkowej odpowiedzi odpornościowej. Wiąże się z receptorami CCR8, PITPNM3 oraz GPR30.
CCL19	Rola w recyrkulacji limfocytów i ich naprowadzania. Odgrywa również ważną rolę w migracji limfocytów T w grasicy, migracji limfocytów T i limfocytów B do wtórnych narządów limfoidalnych, udział patogenezie nowotworów. Wiąże się z receptorami CCR7, ACKR4.
CCL20	Wykazuje aktywność chemotaktyczną limfocytów i może hamować proliferację komórek macierzystych szpiku. Jest związana z patogenezą łuszczycy. Wiąże się z receptorem CCR6.
CCL21	Wykazuje aktywność chemotaktyczną in vitro dla tymocytów i aktywowanych limfocytów T. Pośrednio odgrywa rolę w naprowadzaniu limfocytów do wtórnych narządów limfoidalnych, udział w patogenezie nowotworów. Wiąże się z receptorami CCR7, ACKR4.
CCL22	Wykazuje aktywność chemotaktyczną monocytołów, komórek dendrytycznych, komórek NK i aktywowanych limfocytów T; Może odgrywać rolę w migracji aktywowanych limfocytów T do miejsc zapalnych; wiąże się z receptorami CCR4, ACKR2.
CCL23	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla spoczynkowych limfocytów T i monocytołów, w mniejszym stopniu neutrofilów, nie wpływa na aktywowane limfocyty T; wykazuje hamujące działanie na hematopoetycznych komórkach progenitorowych; wiąże się z receptorami CCR1.
CCL24	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla spoczynkowych i aktywowanych limfocytów T. Wykazano podwyższony poziom chemokiny u osób z astmą indukowaną aspiryną [60]; wiąże się z receptorem CCR3.
CCL25	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla komórek dendrytycznych, aktywowanych makrofagów, tymocytów. Wiąże się z receptorami CCR9, ACKR4.
CCL26	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla eozynofiliów i bazofiliów. Może przyczynić się do gromadzenia się eozynofiliów w chorobach atopowych. Wiąże się z receptorem CCR3.
CCL27	Wspomaga proces rekrutacji limfocytów do skóry. Wiąże się z receptorem CCR10.
CCL28	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla spoczynkowych limfocytów CD4+, CD8+ oraz eozynofiliów. Wiąże się z receptorami CCR3 i CCR10.

Aktywność chemokin jest regulowana przez hamowanie lub aktywację transkrypcji, procesy aktywacji oraz modyfikacji postranslacyjnej, które podlegają także wpływom czynników środowiskowych [54].

Inny podział chemokin uwzględnia komórki docelowe, na które oddziałują. Dla podrodziny CXC są to głównie neutrofile, a dla grupy CC – eozynofile, bazofile, monocyty, komórki dendrytyczne, limfocyty T i komórki NK.

ROLA RECEPTORÓW CHEMOKIN

Aktywność chemokin i ich oddziaływanie na komórki docelowe jest ściśle związane z pobudzeniem swoistych dla nich receptorów. Udowodniono, że większość recep-

torów rozpoznaje więcej niż tylko jeden typ chemokin; niektóre chemokiny mogą reagować z kilkoma receptorami, np. w przypadku CCL2 lub CXCL8 [81]. Natomiast niektóre, np. CCL20, mogą się wiązać wyłącznie z określonym receptorem (w tym wypadku CCR6).

Dotychczas opisano ponad 20 receptorów chemokin. Nazewnictwo receptorów ustalono poprzez klasę cząsteczek, które dane receptory przyłączają oraz literę R wraz z liczbą, stanowiącą odzwierciedlenie kolejności odkrycia receptora [27].

Ze względu na funkcje, receptory chemokin można sklasyfikować w dwóch grupach. Pierwszą są klasyczne receptory (CCR, CXCR, CX3CR i XCR) związane z białkiem

Tabela 2. Chemokiny grupy CXC wraz z ich rolą immunologiczną w organizmie (stworzone na podstawie bazy: National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Chemokina	Działanie
Grupa CXC	
CXCL1	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów; odgrywa rolę w procesie zapalnym. Wiąże się z receptorami CXCR2, ACKR1.
CXCL2	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów. Wiąże się z receptorem CXCR2.
CXCL3	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów; odgrywa rolę w procesie zapalnym. Wiąże się z receptorem CXCR2.
CXCL4	Czynnik płytkowy 4 (PF4); wykazuje aktywność chemotaktyczną dla wielu typów komórek, inhibitor hematopoezy, angiogenezy oraz funkcji limfocytów T; uwalniany z granulek alfa aktywowanych płytek krwi w postaci homotetrameru, który ma wysokie powinowactwa do heparyny oraz bierze udział w agregacji płytek krwi.
CXCL5	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów; promuje angiogenezę i przebudowuje tkanki łączne; rola w proliferacji, migracji i inwazji komórek nowotworowych. Wiąże się z receptorami CXCR2, ACKR1.
CXCL6	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów. Wiąże się z receptorami CXCR1, CXCR2, ACKR1.
CXCL7	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów; jest białkiem uwalnianym z płytek krwi po ich aktywacji; pobudza następujące procesy: mitozę, syntezę macierzy pozakomórkowej, metabolizm glukozy oraz syntezę aktywatora plazminogenu. Wiąże się z receptorami CXCR2, ACKR1.
CXCL8	Interleukina-8; wykazuje aktywność chemotaktyczną dla neutrofilów; silny promotor angiogenezy; bierze udział w patogenezie ostrych infekcji bakteryjnych; mediator prozapalny w zapaleniu dziąseł, łuszczycy; autokryny czynnik wzrostu linii komórkowych w raku okrężnicy [13]. Wiąże się z receptorami CXCR1, CXCR2, ACKR1.
CXCL9	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów T; współdziała z receptorami CXCR3, ACKR1.
CXCL10	Stymulacja monocytów, komórki NK, migracja limfocytów T do komórek śródbłonka, modulacja ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Udział w patogenezie chorób reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżyca, stwardnienie rozsiane, odrzucenie przeszczepu, astma. Wiąże się z receptorem CXCR3.
CXCL11	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla aktywowanych limfocytów T; wykazuje udział w patogenezie alergii. Wiąże się z receptorami CXCR3, ACKR1.
CXCL12	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów; udział w mielopoecie, migracji i adhezji komórek macierzystych w niszach szpikowych, odpowiedzi zapalnej, w limfopoecie komórek B, angiogenezie, udział w patogenezie HIV, nowotworów – powstawanie przerzutów w raku płuc, nasilanie migracji komórek raka stercza [76]. Wiąże się z receptorem CXCR4.
CXCL13	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów B; kontrola organizacji komórek B w tkankach limfatycznych. Wiąże się z receptorem CXCR5, ACKR1, ACKR4.
CXCL14	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla makrofagów; blokuje chemotaksję komórek śródbłonka, przyczyniając się do hamowania angiogenezy.
CXCL15	Nie występuje u człowieka, została zidentyfikowana u myszy.
CXCL16	Uczestniczy w migracji limfocytów T i komórek dendrytycznych do węzła chłonnego; działa na limfocyty NKT, kieruje ich migracją i reguluje czas przeżycia. Wiąże się z receptorem CXCR6.

Tabela 3. Chemokina grupy CX3C i jej rola immunologiczna w organizmie (stworzone na podstawie bazy: National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Chemokina	Działanie
Grupa CX3C	
CX3CL1	Dawna nazwa fraktalkina; migracja komórek NK, monocytów, makrofagów i limfocytów CD8+ i CD4+; neuroprotekcja; udział w chorobach: zapalenia naczyń, neuropatie, miażdżycy, choroby zapalne, HIV. Wiąże się z receptorem CX3CR1.

Tabela 4. Chemokiny grupy C i ich rola immunologiczna w organizmie (stworzone na podstawie bazy: National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Chemokina	Działanie
Grupa C	
XCL1	Limfotaktyna; wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów T; wiąże się z receptorem XCR1.
XCL2	Wykazuje aktywność chemotaktyczną dla limfocytów T; wiąże się z receptorem XCR1.

G (G protein-coupled receptor, GPCR), które pod wpływem zewnątrzkomórkowego liganda aktywują systemy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [3]. Jedna ze ścieżek sygnałowych obejmuje mobilizację wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych. Uwalnianie wapnia jest procesem powodującym blokadę podjednostki G-alfa kompleksu białka G. Zidentyfikowano także pomocnicze ścieżki sygnałowe, które obejmują m.in. szlak fosfolipazy C oraz monomerycznej GTP-azy, szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (mitogen-activated protein kinase, MAPK) oraz szlaki kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, jak również niektóre ścieżki sygnałowe kinazy tyrozynowej.

Do drugiej grupy zalicza się atypowe receptory, określane skrótem ACKR (atypical chemokine receptors), które uczestniczą w przekazywaniu sygnału bez udziału białek G. W porównaniu z receptorami GPCR wykazują znaczne różnice strukturalne. Nie mają fragmentu budowy na drugiej pętli wewnątrzkomórkowej (sekwencja DRYLAIV), niezbędnego do interakcji z białkiem G [6]. Nie mają zdolności do przekazywania sygnału, nie powodują zmian w stężeniu wapnia. Z tego względu określane są jako tzw. ciche receptory chemokin-1. Wyróżnia się wśród nich: ACKR1 (Duffy antigen receptor for chemokines – DARC), ACKR2 (receptor D6), ACKR3 (CXCR7) oraz ACKR4 (CCX-CKR) [48]. Powodują „wychwytywanie” chemokin w danym obszarze organizmu i w ten sposób przyczyniają się do zmniejszenia rozwijającego się stanu zapalnego bądź wpływają na miejscowe stężenie chemokin [56].

Ekspresja receptorów chemokin na powierzchni komórki może być stała bądź receptor ulega ekspresji dopiero po jej pobudzeniu. Zależy to od stopnia zróżnicowania komórki oraz jej typu albo typu receptora. Część receptorów chemokin występuje w określonym typie

komórek, przykładem jest CXCR1 ulegający ekspresji na neutrofilach. Są również receptory, które pojawiają się na różnych rodzajach komórek, np. CCR2 na monocytach, gdzie jego ekspresja jest konstytutywna oraz na limfocytach T – ulegająca aktywacji dopiero po stymulacji IL-2 [42]; CCR2 ulega ekspresji również na komórkach dendrytycznych, NK, bazofilach [52].

CHEMOKINY – ROLA W PROCESACH ZAPALNYCH

Chemokiny mogą nasilać migrację ściśle określonych komórek do tkanek objętych zapaleniem, przez co uczestniczą w patogenezie chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym. Wykazano udział tych cząsteczek w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego, miażdżycy, odczynów alergicznych i astmy oskrzelowej [81].

Na wzrost stężenia chemokin prozapalnych, np. CXCL8, wpływają cytokiny prozapalne IL-1, IL-15, IFN-gamma, TNF-alfa, podczas gdy glikokortykoidy, interferony, cytokiny przeciwzapalne, np. IL-4, IL-10, przyczyniają się do zahamowania ich ekspresji. Chemokiny prozapalne, do których należą m.in.: CCL2, CXCL8, CCL11 (eotaksyna) ulegają ekspresji w tkankach objętych zakażeniem, procesem zapalnym lub nowotworowym. Związki te stymulują migrację leukocytów, a także innych komórek do ognisk zapalnych. Początkowo dochodzi do aktywacji limfocytów i komórek dendrytycznych, a następnie do zwiększenia migracji swoistych efektorowych komórek T do ogniska zapalnego. Modulacja ekspresji integrzyn (czyli transbłonowych białek, uczestniczących w adhezji komórek do podłoża oraz w adhezji międzykomórkowej) przez chemokiny może ułatwiać migrację monocytów do ogniska zapalnego. Udowodniono, iż prawie wszystkie typy komórek wykazują możliwość ruchu stymulowanego stężeniem chemokin. Dzięki określonemu profilowi wydzielanych

chemokin, komórki immunologiczne mogą się przemieszczać do ognisk zapalnych i narządów, zarówno w warunkach zapalenia jak i homeostazy.

Związki te wpływają także na dojrzewanie i różnicowanie komórek układu immunologicznego. Chemokiny konstytutywne są wydzielane przez szpik kostny, grasicę, wtórne narządy limfatyczne oraz obszary tkanek nielimfoidalnych, takie jak skóra i błona śluzowa. Do chemokin tych zalicza się m.in.: chemokinę CXCL13, CXCL12, a także CCL20 i CCL19. Związki te biorą udział w procesach odpowiedzi immunologicznej, różnicowaniu komórek układu odpornościowego, migracji komórek podczas wzrostu organizmu oraz migracji komórek dendrytycznych z tkanek obwodowych do obwodowych narządów chłonnych, takich jak węzły chłonne lub kępkę Peyera. Uczestniczą ponadto w procesie hematopojezy w szpiku kostnym. Na przykład chemokina CCL21, która ulega silnej ekspresji w komórkach śródbłonka w naczyniach węzłów chłonnych, odpowiada za migrację komórek T z naczyń limfatycznych do wtórnych narządów limfatycznych.

Ekstrawazacja leukocytów, czyli proces przedostawiania się komórek przez ścianę naczynia do otaczających tkanek, obejmuje wiele etapów, w czasie których leukocyty początkowo krótko oddziałują ze ścianą naczynia (toczenie się komórek), zatrzymują się (aktywacja zależna od cytokin i ścisła adhezja zależna od selektyn), aby ostatecznie umożliwić komórkom przedostanie się przez warstwę śródbłonka (diapedeza) do tkanek otaczających [14]. Ten wieloetapowy proces jest kontrolowany przez interakcje cząstek adhezyjnych, chemokin znajdujących się na luminalnej powierzchni komórek śródbłonka oraz receptorów obecnych na powierzchni leukocytów. Procesy toczenia się są zależne głównie od selektyn, które naprzemiennie, krótko wiążą się i uwalniają z wiązań do grup węglowodanowych, spowalniając istotnie ruch leukocytów w naczyniu [4]. Ekspresja selektyn E i P na powierzchni komórek śródbłonka podlega regulacji przez cytokiny, takie jak TNF-alfa, podczas gdy ich ligandy ulegają ekspresji na określonych subpopulacjach leukocytów. Ekspresja selektyn oraz ligandów selektyn jest ograniczona do mikrokosmków obecnych na powierzchni leukocytów, pozwalając na efektywne interakcje z komórkami śródbłonka naczyń [19]. Inny typ molekuł adhezyjnych – integryny, wspomagają adhezję leukocytów. Integryny są rodziną heterodimerycznych receptorów znajdujących się na powierzchni komórki, składających się z transbłonowych białek alfa i beta, które mogą się wiązać z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej oraz białkami związanymi z powierzchnią komórki. Niektóre z tych receptorów, mianowicie alfa4beta1 oraz alfa4beta7, które rozpoznają cząstkę adhezyjną VCAM-1 oraz adresynę – cząsteczkę adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1) mogą także wspomagać toczenie się, chociaż mniej efektywnie niż selektywny [11]. Receptory te są zazwyczaj w stanie niskiego powinowactwa i nie mogą skutecznie związać odpowiadających im ligandów na komórkach śródbłonka. Podczas powolnego toczenia się komórki leukocytów mogą oddziaływać z obecnymi na powierzchni śródbłonka chemoatraktantami, które wiążą ze swoistymi receptorami transbłonowymi, połączonymi z wewnątrzkomórkowymi białkami Gi. Sygnały przekazywane przez tę klasę receptorów wpływają na zwiększenie powinowactwa integryny, co zapewnia stabilną adhezję leukocytów do komórek śródbłonka. Wtedy integryny mogą się wiązać z białkami adhezyjnymi np. ICAM-1, VCAM-1. Następne etapy migracji przez komórki śródbłonka nie są jeszcze dobrze poznane, lecz wiadomo, że z pewnością biorą w nich udział chemokiny, integryny i cząstki adhezyjne. Do ekstrawazacji leukocytów dochodzi głównie w żyłkach pozawłośniczkowych, z powodu względnie niskiego poziomu sił ścinających (tzw. shear stress) i niewielką średnicę tych naczyń. Ekstrawazacja jest podstawowym procesem, dzięki któremu możliwa jest mobilizacja komórek układu immunologicznego do ogniska zapalenia i utrzymanie homeostazy organizmu.

Wpływ chemokin na procesy zapalne obejmuje także stymulację odpowiedzi na zakażenie wirusem HIV. Udowodniono korzystny wpływ tych cząsteczek w zwalczaniu zakażenia HIV. Wykazano, że chemokiny i ich analogi (np. analog CCL5 z dodatkową resztą amino-oksypentanową – tzw. AOP-RANTES) mogą być elementem terapii antyretrowirusowej, hamującej rozwój wirusa HIV-1. Usunięcie receptora CCR5 z powierzchni komórki przez związanie z AOP-RANTES i jego internalizacja zapobiega wniknięciu wirusa do komórki. Inhibitory CC5 są obiecującą klasą leków przeciwretrowirusowych i są obecnie badane pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych [65].

Innym procesem zapalnym, w którym chemokiny odgrywają jedną z głównych ról, jest miażdżycza. Dysfunkcja komórek śródbłonka jest pierwszym etapem prowadzącym do rozwoju blaszki miażdżycowej. Niedawno wykazano, iż ligand chemokin CXC (CXCL) może być uwalniany z komórek śródbłonka podczas wczesnych etapów aterogenezy przez kwas lizofosfatydowy, składnik lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Dzieje się tak przez oddziaływanie z receptorami kwasu lizofosfatydowego 1 oraz 3. Co więcej, chemokina CXCL1 może rekrutować leukocyty do tworzenia nacieku ściany naczyniowej oraz wpływać na progresję miażdżycy w odpowiedzi na pobudzenie przez kwas lizofosfatydowy [90]. Chemokiny mogą także hamować rozwój miażdżycy - CCL17 hamuje wpływ komórek regulatorowych T w promocji zmian miażdżycowych [87]. Ekspresja chemokiny CXCL12 w komórkach śródbłonka, stabilizującej blaszkę miażdżycową, może być indukowana przez mikroRNA (miR)-126. Inny receptor chemokin, CX3CR1 jest odpowiedzialny za wysyłanie silnych sygnałów wydłużających przeżycie monocytów oraz makrofagów, co chroni je przed apoptozą. Natomiast CXCL5 ogranicza tworzenie komórek piankowatych z makrofagów.

CHEMOKINY – FUNKCJA W CHOROBAH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Jednym z procesów zapalnych, w który są zaangażowane cząsteczki chemokin, to procesy autoimmunologiczne. Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłym autoimmunologicznym procesem zapalnym błony maziowej stawów. Chemokiny z rodziny CXC oraz chemokiny CC w mikrośrodowisku błony maziowej wpływają na migrację leukocytów, które przedostają się przez śródbłonek naczyń i dokonują inwazji błony maziowej stawu. Wysiłek zapalny w jamie stawowej wraz z leukocytami, aktywowanymi fibroblastami błony maziowej, metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej i katepsynami, doprowadza do erozji chrząstki stawowej. Chemokiny CXCL8, CXCL5 oraz CXCL1 to najważniejsze mediatory w tym procesie [75]. Udowodniono, że izolowane makrofagi błony maziowej w sposób konstytutywny wydzielają chemokinę CXCL8 *in vitro* [72]. Obecność makrofagów w błonie maziowej miała pozytywną korelację z nasileniem objawów reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano, że fibroblasty błony maziowej wydzielają CXCL8 w odpowiedzi na czynniki prozapalne, takie jak: IL-1 alfa, IL-1 beta, lipopolisacharydy oraz TNF-alfa [74]. Mikrocząstki pochodzące z leukocytów lub egzozomy mogą aktywować fibroblasty błony maziowej i stymulować wydzielanie chemokin CCL1 oraz CCL2, co wpływa na dalsze nasilenie procesu zapalnego. Chemokiny CCL2, CCL3, CCL18 oraz CCL20 wykryto w płynie stawowym, a chemokinę CCL13 w chrząstce stawowej stawów dotkniętych reumatoidalnym zapaleniem [73]. Udowodniono, że mikrocząstki mogą stymulować uwalnianie chemokin z motywem ELR z rodziny CXC, takich jak CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6 oraz CXCL8 [66]. To z kolei może nasilać angiogenezę w stawach dotkniętych reumatoidalnym zapaleniem.

CHEMOKINY – WPŁYW NA PROCES GOJENIA RAN

Chemokiny odgrywają istotną rolę w gojeniu ran, czyli dynamicznym procesie, w który zaangażowane są mediatory zapalenia, leukocyty infiltrujące ranę, macierz zewnątrzkomórkowa, keratynocyty, fibroblasty oraz komórki tkanki nerwowej, które w wyniku urazu pełnią funkcję komórek naprawczych, rozprzestrzeniają się w miejscu zranienia i wspomagają regenerację uszkodzonej skóry oraz zamknięcie rany [61]. Proces gojenia ran obejmuje kolejno zachodzące na siebie fazy, takie jak: hemostaza, zapalenie, proliferacja komórek oraz remodeling tkanki łącznej. Wpływ chemokin na subpopulację leukocytów oraz keratynocyty i fibroblasty jest integralną częścią tego procesu. Udowodniono istotną rolę oddziaływania osi chemokin CCL5/CCR5 podczas angiogenezy w procesie gojenia ran. Makrofagi o fenotypie M1, aktywowane klasycznie, wykazują własności bakteriobójcze, nasilają reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego oraz nasilają reakcje zapalne przez wydzielanie prozapalnych cytokin TNF-alfa, IL-1 oraz IL-6. Różnicowaniu makrofagów do fenotypu M1 towarzyszy synteza chemokin z poszczególnych grup: z grupy CXC (chemokiny CXCL9-

11 oraz CXCL16); z grupy CC (CCL5) oraz należąca do CX3C chemokina CX3CL1, nasilających odpowiedź immunologiczną typu I. Makrofagi M2, aktywowane alternatywnie, stymulują naprawę tkanek, wygaszanie procesów zapalnych oraz działają immunomodulująco przez własności fagocytarne oraz zmniejszanie wydzielanie cytokin prozapalnych. Różne subpopulacje makrofagów typu M2 (M2a, M2b, oraz M2c) charakteryzują się różnym profilem wydzielanych cytokin. Makrofagi M2a i M2b są głównie związane z promocją odpowiedzi immunologicznej typu II przez ekspresję cytokin CCL17, CCL18, CCL22, CCL24 oraz CCL1 (swoistą dla subpopulacji M2b). Subpopulacja M2c odgrywa większą rolę w remodelingu tkanek z udziałem chemokin CXCL13, CCL16 oraz CCL18 [46]. Wydaje się, że interwencja w procesy zależne od cytokin może zmniejszyć zapalenie w obrębie rany, a przez promocję różnicowania makrofagów w kierunku subpopulacji M2 może być ważną w ograniczaniu włóknienia i powstawania blizn.

CHEMOKINY – ROLA W ASTMIE OSKRZELOWEJ

Następstwem zaburzonej regulacji ekspresji chemokin mogą być procesy alergiczne lub rozwój astmy oskrzelowej. Zapalenie jest głównym czynnikiem w rozwoju astmy, m.in. chemokina CCL11 (eotaksyna) i jej receptor CCR3, przyczyniają się do rekrutacji eozynofili do oskrzeli [62]. Zwiększoną zawartość chemokin CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL11, CCL13, CCL24, IL-8 oraz CXCL10 obserwowano w popłuczynach z płukania oskrzelowo-płucnego (bronchoalveolar lavage, BAL) u pacjentów ze zdiagnozowaną astmą oskrzelową, a także w próbkach z biopsji u tych pacjentów [25].

CHEMOKINY – WPŁYW NA NOWOTWORZENIE

Złożona rola chemokin wiąże się zarówno z ich znaczeniem w modulacji odpowiedzi zapalnej, jak również w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu procesów związanych z powstawaniem nowotworu. Chemokiny wpływają na wiele szlaków odpowiedzialnych za powstawanie i rozrost komórek nowotworowych. Związki te biorą czynny udział w regulacji wzrostu, proliferacji komórkowej i apoptozy oraz w angiogenezie i modyfikacji odpowiedzi przeciwnowotworowej (także w jej hamowaniu) i powstawaniu przerzutów nowotworu [71].

Ukierunkowana migracja komórek nowotworowych jest zdeterminowana przez obecne na ich powierzchni receptory chemokin i wytwarzane w danym narządzie lub tkance chemokiny. Ekspresję receptorów chemokin wykazują zarówno komórki nowotworowe, jak też i komórki związane z guzem. Transformacja nowotworowa może przywracać ekspresję receptorów, które występowały na komórkach podczas organogenezy. Krążące komórki nowotworowe migrują do narządów wydzielających odpowiednie chemokiny, co prowadzi do powstawania mikroprzerzutów [39]. Wykazano m.in., że ekspresja receptora CXCR4 na komórkach raka jajnika może umożliwiać ich migrację do otrzewnej – głównego miejsca tworzenia przerzutów dla tego nowotworu [68].

Wykazano, iż za regulację angiogenezy w istotnym stopniu odpowiadają chemokiny typu CXC z motywem ELR wydzielane do mikrośrodowiska guza przez makrofagi związane z guzem i komórki nowotworowe. Chemokiny CXC, oprócz właściwości proangiogennych, stymulują rozrost nowotworu oraz sprzyjają tworzeniu przerzutów. Do takich stymulatorów zalicza się: CXCL8 (IL-8), której zwiększoną aktywność zaobserwowano m.in. w niedrobnokomórkowym raku płuca, raku piersi, jajnika, jelita grubego, gruczołu krokowego, raku płaskokomórkowym okolicy głowy i szyi, czerniaku oraz glejaku. Innymi chemokinami o właściwościach proangiogennych są chemokiny CXCL5, CXCL7 oraz CXCL1, natomiast działanie angiostatyczne przypisywane jest związkom, takim jak: CXCL10, CXCL4, a także CXCL9.

Sama CXCL8 jest chemokiną zaangażowaną w proliferację oraz migrację komórek nowotworowych, przyczyniając się m.in. do wzrostu komórek nowotworowych przewodu pokarmowego [51]. Wykazano, iż nasilenie ekspresji IL-8-mRNA wzrasta wraz ze stopniem unaczynienia nowotworu [37]. Zwiększenie ekspresji IL-8 stwierdzono również w niedrobnokomórkowym raku płuc, proporcjonalnie do stadium zaawansowania choroby [86]; raku trzustki, gdzie było to związane ze zwiększonym ryzykiem powstania przerzutów [10]. Wykazano także, że IL-8 może stymulować migrację i proliferację komórek czerniaka [80].

Najważniejszymi chemokinami wydzielanymi przez komórki nowotworowe są: chemokina CXCL12 (SDF-1) wraz z receptorem CXCR4 – jej podwyższone stężenia stwierdzono u pacjentów z rakiem trzustki, glejakiem, czerniakiem, rakiem okrężnicy, jajnika, neuroblastoma i międzybłoniakiem opłucnej [8, 50]. Wykazano, iż oś CXCL12-CXCR4 odgrywa istotną rolę w przykazywaniu sygnałów odpowiedzialnych za tworzenie przerzutów w chorobach nowotworowych. Blokada osi CXCR4/CXCL12 hamuje tworzenie przerzutów raka piersi do płuc [55]. Zaburzenia oddziaływania chemokiny CXCL12 i receptora CXCR4 mają znaczenie w rozwoju ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz ostrej białaczki limfatycznej z komórek B (ALL) [53]. Nadekspresja receptora CXCR4 na komórkach CD34 wiąże się z cięższym przebiegiem białaczek, częstszym występowaniem nawrotów i mniejszą przeżywalnością [38]. Wydaje się także, że zwiększona ekspresja tego receptora może wpływać na przebieg choroby, przyczyniając się – przez oddziaływanie receptora z jego ligandem – do oporności na chemioterapię, zmniejszenia apoptozy komórek rakowych indukowanej cytotatykami. Wykorzystano to proponując w leczeniu ostrej białaczki limfatycznej zastosowanie antagonistów receptorów CXCL12/CXCR4. Częściczki te (np. analogi cyklamnu, polihemuzyny i in.) mogą zmniejszać odpowiedź komórek nowotworowych na CXCL12 i hamować w ten sposób proliferację oraz promować apoptozę [30]. Badania nad udziałem szlaku CXCL12/CXCR4 w przeszczepach hematopoetycznych komórek macierzystych pozwolą być może na udoskonalenie procedur związanych z przeszczepami szpiku i poprawę wyników terapii.

Aktywacja makrofagów i limfocytów T powoduje wydzielanie chemokiny CXCL12, która przez interakcję z receptorem CXCR4 na komórkach nowotworowych może się przyczyniać do progresji nowotworu. Wysokie stężenie chemokiny CXCL12 stwierdza się u chorych z rakiem jajnika i trzustki w wysięku otrzewnowym, a w chwili pojawienia się przerzutów – w węzłach chłonnych, wątrobie, kościach i płucach [39]. Ekspresja receptora CXCR4 jest niewielka w prawidłowych tkankach, a wzrasta w czasie rozwoju nowotworu. Wykorzystując technikę interferencji RNA w raku piersi, zablokowano oś CXCL12/CXCR4, hamując tym samym wzrost komórek nowotworowych i tworzenie dalszych przerzutów [43].

Czynnikami mającymi wpływ na rozwój ostrej białaczki limfoblastycznej są polimorfizmy genów kodujących białka CXCL12 czy CXCR4 (przykładem jest substytucja pojedynczego nukleotydu na końcu 3'UTR genu SDF-1-rs1801157) [22]. Mutacja ta wywołuje zamianę guaniny na adeninę w łańcuchu DNA. Zaobserwowano znacznie częstsze występowanie zmutowanego allelu A u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym rakiem wątrobowo-komórkowym (HCC) czy też chorujących na chłoniaki nieziarnicze (NHL), niż u osób zdrowych.

Komórki guza oraz makrofagi, neutrofile, komórki podścieliska, fibroblasty i komórki nabłonka oraz mediatory oddziałując ze sobą tworzą swoiste mikrośrodowisko, sprzyjające transformacji nowotworowej. W podścielisku guza występuje macierz zewnątrzkomórkowa oraz komórki śródbłonna, tkanki łącznej włóknistej, takie jak: swoiste dla nowotworów fibroblasty (CAF), mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), a także komórki odpowiedzi immunologicznej, w tym komórki NK, komórki dendrytyczne, eozynofile, bazofile, komórki tuczne, limfocyty T regulatorowe, limfocyty infiltrujące guz (TIL), makrofagi związane z guzem (TAM), neutrofile związane z guzem (TAN) oraz mieloidalne komórki supresorowe (MDSC). Limfocyty T regulatorowe, makrofagi związane z nowotworem oraz pomocnicze limfocyty T CD4+ (Th2) mogą się gromadzić w obrębie guza, tworząc środowisko o właściwościach immunosupresyjnych. Tłumienie reakcji immunologicznych wpływa niekorzystnie na odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T. Prowadzi to do rozwoju tolerancji immunologicznej w stosunku do komórek nowotworowych. Komórki guza zwiększają natomiast ekspresję czynników, które hamują aktywację limfocytów T i wpływają na ich krótsze przeżycie, m.in. takich jak PD-L1 (programmed death-ligand 1).

W odpowiedzi komórkowej organizmu na stany zapalne oraz nowotwory uczestniczą również monocyty. Dojrzałe monocyty wydostają się poza światło naczyń, migrują do tkanek obwodowych przekształcając się w makrofagi. Ponadto monocyty regulują aktywność innych typów komórek, zaangażowanych w procesy odpornościowe, a także uczestniczą w wytwarzaniu czynników wzrostowych, proangiogennych oraz proteaz. Monocyty mogą także bezpośrednio wpływać cytotoksycznie na komórki

nowotworowe. Część komórek nowotworowych wytwarza czynniki hamujące przeciwnowotworową aktywność monocytów: IL-10, prostaglandynę PGE2, czynnik wzrostu kolonii makrofagów M-CSF, TGF-beta oraz rozpuszczalna postać receptora TNF-alfa. Podwyższone stężenie prostaglandyny PGE2 obserwowano w surowicy krwi chorych z rozpoznaniem raka nerki, żołądka i jelita grubego [49].

Makrofagi są komórkami, których fenotyp jest modyfikowany przez czynniki lokalnego środowiska. W zależności od warunków mogą powodować progresję komórek nowotworowych bądź hamować ich rozwój. Makrofagi naciekające guz i limfocyty T w większości pochodzą z krwi obwodowej, a dzięki stymulacji przez miejscowo wydzielaną chemokinę CCL2 migrują do guza z krwiobiegu. CCL2 odpowiada za ekspresję niektórych beta-2 integrzyn, ułatwiając monocytom przyleganie do śródbłonna naczyń [34], jest także głównym regulatorem liczby makrofagów naciekających guz. Makrofagi te są głównym składnikiem nacieków komórek jednojądrzastych [41]; w zależności od profilu wydzielanych cytokin wpływają na proliferację lub niszczenie komórek nowotworowych, a także na angiogenezę. Znaczącą rolę w kształtowaniu środowiska guza mają również makrofagi towarzyszące nowotworowi, które migrują do tkanki guza dzięki czynnikom wzrostu i chemokinom. Wzrost ich liczby w obrębie masy nowotworowej jest zazwyczaj niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, co wykazano m.in. np. w raku piersi, jajnika, szyjki macicy i gruczołu krokowego. W innych nowotworach dane nie są jednoznaczne [12].

Komórki nowotworowe mogą wykazywać zwiększoną ekspresję receptorów chemokin grupy CC oraz CXC. Wykazano, że komórki raka piersi wykazują nadekspresję receptorów CXCR1, CXCR2 oraz CXCR4, a także CCR5 oraz CCR7. Natomiast w komórkach czerniaka wykazano występowanie receptorów CXCR1, CXCR2, CXCR4, CCR7 oraz CCR10. Wydaje się, że wzmożona ekspresja tych receptorów chemokin w komórkach czerniaka może wpływać na tworzenie przerzutów tego nowotworu do węzłów chłonnych oraz skóry [55]. Udowodniono, iż ekspresja receptora CXCR4 na komórkach nerwiaka zarodkowego raka prostaty i mięśniakomięsaka, może być związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do szpiku kostnego [88], a obecność receptorów CXCR1, CXCR2, CCR7 w komórkach raka żołądka wykazuje korelację z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych [47]. Natomiast w glejaku wielopostaciowym stwierdzono zwiększoną ekspresję receptora CXCR4 oraz chemokiny CXCL12, której poziom wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu korelując z nasileniem angiogenezy i martwicą tkanek [18].

Rak jelita grubego to jedno z wyzwań współczesnej onkologii. Jak wskazują dane za 2013 r., nowotwór ten stanowi drugi co do częstości występowania na świecie nowotwór u kobiet (570 000 przypadków, 9%) i trzeci u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) [40]. Udowodniono, że przewlekłe choroby zapalne jelita grubego – wrzodzie-

jące zapalenie okrężnicy oraz choroba Leśniowskiego-Crohna zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia tego nowotworu. Udział cytokin w rozwoju raka jelita grubego został dobrze udokumentowany. Pojawia się także coraz więcej doniesień o wpływie chemokin na rozwój tego nowotworu.

Makrofagi związane z guzem odgrywają istotną rolę w progresji guza w raku jelita grubego przez nasiloną ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2). Chemokina CCL2, wytwarzana przez komórki guza raka jelita grubego, nasila gromadzenie makrofagów w obrębie guza i zwiększa ekspresję COX-2. Prostaglandyna PGE2, syntetyzowana przez COX-2, stanowi prozapalny mediator odgrywający główną rolę w promowaniu wzrostu raka jelita grubego przez nasiloną syntezę VEGF w podścielisku guza, co przyczynia się do przyspieszenia procesów angiogenezy w guzie. PGE2 stymuluje także ekspresję proangiogennej chemokiny CXCL1 w ludzkich komórkach raka jelita grubego [79].

Naciekanie tkanek raka jelita grubego przez komórki T jest często stwierdzane i uważane za korzystny czynnik prognostyczny. Wykazano m.in., że infiltracja podścieliska guza raka jelita grubego przez komórki T typu efektorowego oraz komórki pamięci wykazuje negatywną korelację z wystąpieniem przerzutów do węzłów chłonnych, wystąpieniem odległych przerzutów oraz inwazji naczyń i nerwów, co prowadzi do dłuższego przeżycia całkowitego (overall survival, OS) oraz przeżycia wolnego od choroby (disease-free survival, DFS) u pacjentów z rakiem jelita grubego [59].

Rola osi sygnałowej CXCL12/CXCR4 w rozwoju raka jelita grubego została dobrze udokumentowana. Zwiększona ekspresja CXCR4 koreluje ze wznową guza, wystąpieniem przerzutów do wątroby i krótszym przeżyciem [35, 85]. Ekspresja receptora CXCR4 w liniach komórkowych raka jelita grubego była także regulowana w warunkach hipoksji przez aktywność czynnika HIF-1 [67]. Ligand tego receptora, chemokina CXCL12, jest syntezowana przez komórki raka jelita grubego; uważa się jednak, iż ta cząsteczka wykazuje działanie dwukierunkowe – zarówno pro- jak i przeciwnowotworowe [2, 82]. Udowodniono, iż komórki raka jelita grubego wykazują alternatywnie zwiększoną ekspresję CXCL12 lub CXCR4. Farmakologiczne zahamowanie osi oddziaływania CXCL12–CXCR4 może hamować proces tworzenia przerzutów w raku jelita grubego [44].

Nasilenie ekspresji receptora CXCR3 może wyjaśniać, w jaki sposób komórki nowotworu mogą tworzyć przerzuty do węzłów chłonnych. Sugeruje się, że ekspresja receptora CXCR3 na komórkach raka jelita grubego oraz czerniaka i zwiększone wytwarzanie jego ligandów, chemokiny CXCL9 oraz CXCL10, sprzyja tworzeniu przerzutów do węzłów chłonnych [36]. Opisano również krótsze przeżycie pacjentów z ekspresją receptora CXCR3 w komórkach guza. Gorsze rokowanie mieli również chorzy z ekspresją receptorów CXCR3 i CXCR4 niż

chorzy, u których stwierdzono ekspresję jedynie receptora CXCR4 lub żadnego z nich [35]. Nasilenie ekspresji receptora CXCR3 w komórkach raka jelita grubego wiązała się z występowaniem przerzutów, a aktywacja osi CXCL10–CXCR3 w sposób istotny nasilała cechy guza jelita grubego odpowiedzialne za inwazję [91]. Chemokina CXCL10 (ligand receptora CXCR3) wspomaga rekrutację limfocytów Th1, zawierających receptory CXCR3, do mikrośrodowiska guza raka jelita grubego oraz przyczynia się do nasilonej odpowiedzi immunologicznej organizmu przeciw komórkom raka jelita grubego. Niektóre doniesienia sugerują, że ekspresja chemokiny CXCL10 w stadium klinicznym II oraz III raka jelita grubego CRC może stanowić niezależny czynnik dobrego rokowania dotyczącego ryzyka wznowy [1], podczas gdy inne badania wykazały, iż ekspresja obu chemokin: CXCL10 oraz CXCR3 u pacjentów z rakiem jelita grubego może być wskaźnikiem wystąpienia przerzutów oraz niekorzystnej prognozy [83]. Wydaje się, że konieczne są dalsze badania, aby ocenić rolę receptorów CXCR3 oraz chemokin CXCL9 i CXCL10 w nasileniu wzrostu guza lub odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Ekspresja receptorów CXCR3 i CXCR4 na komórkach raka jelita grubego jest postrzegana jako niekorzystny czynnik prognostyczny. Wykazano, że ekspresja receptorów CXCR3 odgrywa główną rolę w tworzeniu przerzutów raka jelita grubego, pogarszając rokowanie [35]. Zahamowanie ekspresji chemokin nowotworowych lub blokowanie swoistych receptorów może zapobiec migracji komórek rakowych poza światło naczyń krwionośnych. Wykorzystanie tych szlaków sygnałowych może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne [84].

Rozwój guza nie jest możliwy bez tworzenia nowych naczyń. Wykazano, iż chemokiny typu CXC z motywem ELR (Glu-Leu-Arg), takie jak CXCL1, CXCL2, CXCL5 oraz CXCL8, wiążą się z receptorem CXCR2 i stymulują angiogenezę. Chemokina CXCL8 jest wydzielana przez komórki raka jelita grubego pod wpływem cytokin prozapalnych, takich jak TNF-alfa oraz IL-1 beta. Synteza CXCL8 może być indukowana przez niedotlenienie w komórkach raka jelita grubego również niezależnie od szlaku HIF-1, poprzez ścieżkę kompensacyjną – zwiększenie syntezy VEGF. Sugeruje to potencjał terapii, której celem są jednocześnie zarówno HIF-1, jak i CXCL8. Wykazano, iż zwiększone stężenie chemokiny CXCL8 w surowicy wiązało się z większym zaawansowaniem klinicznym raka jelita grubego (obecnością przerzutów) oraz opornością na oksaliplatynę. Dane te potwierdzają ważną rolę tej chemokiny w rozwoju raka jelita grubego [57].

Znanych jest kilka rodzajów chemokin, które wykazują zwiększoną aktywność w mikrośrodowisku guza jelita grubego. W procesie nowotworzenia obserwuje się zwiększoną aktywność chemokin CCL4 i CCL5 (z receptorami CCR1 i CCR5), związków chemotaktycznych makrofagów i limfocytów T, a także proangiogenne chemokiny CXCL1 i CXCL8 (wiążących się z receptorem CXCR2). Wzmoczoną ekspresję w komórkach nowotworowych guza jelita gru-

tego potwierdzono także dla chemokin CXCL9, CXCL10 i CXCL11. Chemokiny CCL2, wydzielane przez komórki raka jelita grubego, aktywują receptory CCR2 śródbłonna naczyń i umożliwiają rozrost komórek nowotworowych. Podwyższony poziom tych chemokin stwierdza się także podczas rozwoju nowotworów piersi i stercza, stanowią ważny niekorzystny czynnik prognostyczny. Co więcej, wykazano, że rekrutacja makrofagów poprzez szlak CCL2–CCR2 promuje wzrost guza oraz zwiększa ryzyko progresji u pacjentów z rakiem piersi oraz stercza [64]. Wysokie stężenie chemokiny CCL2 koreluje z szybkim wzrostem guza i wiąże się z gorszym rokowaniem. Udowodniono, że aktywacja receptorów CCR2 zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych i tym samym nasila proces tworzenia przerzutów [31]. Ekspresja CCL2 w komórkach raka jelita grubego oraz akumulacja makrofagów związanych z guzem wykazuje silną korelację ze stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu [7] oraz niekorzystną prognozą. Zwiększona ekspresja CCL2 może być markerem prognostycznym wystąpienia przerzutów do wątroby u pacjentów z rakiem jelita grubego [32].

Makrofagi związane z guzem są uważane za główne źródło CCL20 (liganda dla CCR6) w tkankach raka jelita grubego. Wykazano, iż w komórkach tego raka, pochodzących zarówno z guza pierwotnego, jak i przerzutów, ekspresja CCR6 oraz CCL20 są zwiększone w porównaniu z komórkami prawidłowej błony śluzowej [24]. Zwiększona ekspresja CCR6 w komórkach pierwotnego raka jelita grubego wykazywała niezależną korelację z obecnością synchronicznych przerzutów do wątroby [23]. W innych pracach wykazano, iż poziom chemokiny CCL20 w osoczu był niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia przerzutów do wątroby [33]. Bogatszy naciek tkanek guza limfocytami T z obecnością receptorów CCR7 może stanowić czynnik predykcyjny dłuższego przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od choroby [17]. Inne prace wskazują, że ekspresja CCR7 na komórkach guza odgrywa istotną, negatywną rolę w progresji raka. Udowodniono, iż ekspresja receptora CCR7 ma pozytywną korelację z wystąpieniem przerzutów do węzłów chłonnych i skróceniem przeżycia całkowitego (overall survival, OS) [29].

Chemokina CCL24 jest odpowiedzialna za chemotaksję eozynofili, limfocytów T oraz w mniejszym stopniu – neutrofilii. W procesie nowotworowym jej rola jest ustalana – potwierdzono, że jej ekspresja jest istotnie zwiększona w próbkach pochodzących z biopsji przerzutów raka jelita grubego do wątroby, jak również w komórkach guzów pierwotnych raka jelita grubego w porównaniu z tkankami przylegającymi [15]. Wykazano także, iż mezenchymalne komórki zrębu (MSC) mogą migrować do mikrośrodowiska guza i różnicować się w fibroblasty swoiste dla nowotworów (CAF), które promują ekspansję nowotworu i tworzenie przerzutów [69].

W komórkach pochodzących z raka jelita grubego udowodniono, iż receptor CX3CR1 ulega ekspresji na makrofagach związanych z guzem, a jego zwiększona ekspresja

wiąże się ze złym rokowaniem [89]. Receptor CX3CR1 ulega także ekspresji na komórkach NK oraz CTL, jak również na makrofagach związanych z guzem. Wykazano, iż pacjenci z rakiem jelita grubego z wyższą ekspresją CX3CL1 mają lepsze rokowania [58].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach udało się dowiedzieć związku chemokin i ich receptorów w chorobach zapalnych, jak również w guzach litych i schorzeniach hematologicznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agesen T.H., Svein A., Merok M.A., Lind G.E., Nesbakken A., Skotheim R.I., Lothe R.A.: ColoGuideEx: A robust gene classifier specific for stage II colorectal cancer prognosis. *Gut*, 2012; 61: 1560-7
- [2] Akishima-Fukasawa Y., Nakanishi Y., Ino Y., Moriya Y., Kanai Y., Hirohashi S.: Prognostic significance of CXCL12 expression in patients with colorectal carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2009; 132: 202-10
- [3] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter K.: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, New York 2015, 814-9
- [4] Alon R., Chen S., Fuhlbrigge R., Puri K.D., Springer T.A.: The kinetics and shear threshold of transient and rolling interactions of L-selectin with its ligand on leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 11631-6
- [5] Bachelierie F., Ben-Baruch A., Burkhardt A.M., Combadiere C., Farber J.M., Graham G.J., Horuk R., Sparre-Ulrich A.H., Locati M., Luster A.D., Mantovani A., Matsushima K., Murphy P.M., Nibbs R., Nomiya H. i wsp.: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacol Rev.*, 2014; 66: 1-79
- [6] Bachelierie F., Graham G.J., Locati M., Mantovani A., Murphy P.M., Nibbs R., Rot A., Sozzani S., Thelen M.: New nomenclature for atypical chemokine receptors. *Nat. Immunol.*, 2014; 15: 207-8
- [7] Bailey C., Negus R., Morris A., Ziprin P., Goldin R., Allavena P., Peck D., Darzi A.: Chemokine expression is associated with the accumulation of tumor associated macrophages (TAMs) and progression in human colorectal cancer. *Clin. Exp. Metastasis*, 2007; 24: 121-30
- [8] Bajetto A., Bonavia R., Barbero S., Schettini G.: Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: physiopathological implications. *J. Neurochem.*, 2002; 82: 1311-29
- [9] Balkwill F.: Cancer and the chemokine network. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 540-550
- [10] Balkwill F., Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 2001; 357: 539-45
- [11] Berlin C., Bargatze R.F., Campbell J.J., von Andrian U.H., Szabo M.C., Hasslen S.R., Nelson R.D., Berg E.L., Erlandsen S.L., Butcher E.C.: $\alpha 4$ integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell*, 1995; 80: 413-22
- [12] Bingle L., Brown N.J., Lewis C.E.: The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anti-cancer therapies. *J. Pathol.*, 2002; 196: 254-65
- [13] Brew R., Erikson J.S., West D.C., Kinsella A.R., Slavin J., Christmas S.E.: Interleukin-8 as an autocrine growth factor for human colon carcinoma cells in vitro. *Cytokine*, 200; 12: 78-85
- [14] Butcher E.C., Williams M., Youngman K., Rott L., Briskin M.: Lymphocyte trafficking and regional immunity. *Adv. Immunol.*, 1999; 72: 209-53
- [15] Cheadle E.J., Riyad K., Subar D., Rothwell D.G., Ashton G., Batha H., Sherlock D.J., Hawkins R.E., Gilham D.E.: Eotaxin-2 and colorectal cancer: A potential target for immune therapy. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 5719-28
- [16] Clore G.M., Gronenborn A.M.: Three-dimensional structures of α -chemokines and β -chemokines. *FASEB J.*, 1995; 9: 57-62
- [17] Correale P., Rotundo M.S., Botta C., del Vecchio M.T., Ginanneschi C., Licchetta A., Conca R., Apollinari S., De Luca F., Tassone P., Tagliaferri P.: Tumor infiltration by T lymphocytes expressing chemokine receptor 7 (CCR7) is predictive of favorable outcome in patients with advanced colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2012; 18: 850-7
- [18] Desbaillets I., Diserens A.C., Tribollet N., Hamou M.F., Van Meir E.G.: Upregulation of interleukin 8 by oxygen-deprived cells in glioblastoma suggests a role in leukocyte activation, chemotaxis, and angiogenesis. *J. Exp. Med.*, 1997; 186: 1201-12
- [19] Fuhlbrigge R.C., Alon R., Puri K.D., Lowe J.B., Springer T.A.: Sialylated, fucosylated ligands for L-selectin expressed on leukocytes mediate tethering and rolling adhesions in physiologic flow conditions. *J. Cell Biol.*, 1996; 135: 837-48
- [20] Gangadhar T., Nandi S., Sargia R.: The role of chemokine receptor CXCR4 in lung cancer. *Cancer Biol. Ther.*, 2010; 9: 409-16
- [21] Gerard C., Rollins B.J.: Chemokines and disease. *Nat. Immunol.*, 2001; 2: 108-115
- [22] Gębura K., Bogunia-Kubik K.: Kliniczne znaczenie receptora chemokinowego CXCR4. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 252-66
- [23] Ghadjar P., Coupland S.E., Na I.K., Noutsias M., Letsch A., Stroux A., Bauer S., Buhr H.J., Thiel E., Scheibenbogen C., Keilholz U.: Chemokine receptor CCR6 expression level and liver metastases in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 1910-6
- [24] Ghadjar P., Rubie C., Aebersold D.M., Keilholz U.: The chemokine CCL20 and its receptor CCR6 in human malignancy with focus on colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 2009; 125: 741-5
- [25] Gonzalo J.A., Lloyd C.M., Peled A., Delaney T., Coyle A.J., Gutierrez-Ramos J.C.: Critical involvement of the chemotactic axis CXCR4/stromal cell-derived factor-1 α in the inflammatory component of allergic airway disease. *J. Immunol.*, 2000; 165: 499-508
- [26] Grayson M.H., Holtzman M.J.: Chemokine signaling regulates apoptosis as well as immune cell traffic in host defense. *Cell Cycle*, 2006; 5: 380-3
- [27] Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D.: Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014; 32: 659-702
- [28] Guan E., Wang J., Norcross M.A.: Identification of human macrophage inflammatory proteins 1 α and 1 β as a native secreted heterodimer. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 12404-9
- [29] Günther K., Leier J., Henning G., Dimmler A., Weissbach R., Hohenberger W., Förster R.: Prediction of lymph node metastasis in

colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. *Int. J. Cancer*, 2005; 116: 726–33

[30] Hashimoto W., Osaki T., Okamura H., Robbins P.D., Kurimoto M., Nagata S., Lotze M.T., Tahara H.: Differential antitumor effects of administration of recombinant IL-18 or recombinant IL-12 are mediated primarily by Fas-Fas ligand- and perforin-induced tumor apoptosis, respectively. *J. Immunol.*, 1999; 163: 583–9

[31] Heikenwalder M., Borsig L.: Pathways of metastasizing intestinal cancer cells revealed: how will fighting metastases at the site of cancer cell arrest affect drug development? *Future Oncol.*, 2013; 9: 1–4

[32] Hu H., Sun L., Guo C., Liu Q., Zhou Z., Peng L., Pan J., Yu L., Lou J., Yang Z., Zhao P., Ran Y.: Tumor cell-microenvironment interaction models coupled with clinical validation reveal CCL2 and SNGG as two predictors of colorectal cancer hepatic metastasis. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 5485–93

[33] Iwata T., Tanaka K., Inoue Y., Toiyama Y., Hiro J., Fujikawa H., Okugawa Y., Uchida K., Mohri Y., Kusunoki M.: Macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3a) is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 2013; 107: 160–6

[34] Jiang J., Beller D.I., Frenzl G., Graves D.T.: Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes. *J. Immunol.*, 1992; 148: 2423–8

[35] Kawada K., Hosogi H., Sonoshita M., Sakashita H., Manabe T., Shimahara Y., Sakai Y., Takabayashi A., Oshima M., Taketo M.M.: Chemokine receptor CXCR3 promotes colon cancer metastasis to lymph nodes. *Oncogene*, 2007; 26: 4679–88

[36] Kawada K., Taketo M.M.: Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression. *Cancer Res.*, 2011; 71: 1214–8

[37] Kitadai Y., Haruma K., Sumii K., Yamamoto S., Ue T., Yokozaki H., Yasui W., Ohmoto Y., Kajiyama G., Fidler I.J., Tahara E.: Expression of interleukin-8 correlates with vascularity in human gastric carcinomas. *Am. J. Pathol.*, 1998; 152: 93–100

[38] Konoplev S., Rassidakis G.Z., Estey E., Kantarjian H., Liakou C.I., Huang X., Xiao L., Andreeff M., Konopleva M., Medeiros L.J.: Overexpression of CXCR4 predicts adverse overall and event-free survival in patients with unmutated FLT3 acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Cancer*, 2007; 109: 1152–6

[39] Koshiba T., Hosotani R., Miyamoto Y., Ida J., Tsuji S., Nakajima S., Kawaguchi M., Kobayashi H., Doi R., Hori T., Fujii N., Imamura M.: Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 ligand receptor system in pancreatic cancer: a possible role for tumor progression. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 3530–5

[40] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://www.onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21> (23.11.2017)

[41] Lewis C.E., Leek R., Harris A., McGee J.O.: Cytokine regulation of angiogenesis in breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 57: 747–51

[42] Loetscher M., Gerber B., Loetscher P., Jones S.A., Piali L., Clark-Lewis I., Baggiolini M., Moser B.: Chemokine receptor specific for IP10 and mig: structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1996; 184: 963–9

[43] Luker K.E., Luker G.D.: Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer. *Cancer Lett.*, 2006; 238: 30–41

[44] Ma L., Qiao H., He C., Yang Q., Cheung C.H., Kanwar J.R., Sun X.: Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer. *Invest. New Drugs*, 2012; 30: 508–17

[45] Majka M., Rozmysłowicz T., Honczarenko M., Ratajczak J., Wasik M., Gaulton G.N., Ratajczak M.Z.: Biological significance of the expression of HIV-related chemokine receptors (CCR5 and CCR4) and their ligands by human hematopoietic cell lines. *Leukemia*, 2000; 14: 1821–32

[46] Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M.: The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 677–86

[47] Mashino K., Sadanaga N., Yamaguchi H., Tanaka F., Ohta M., Shibuta K., Inoue H., Mori M.: Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res.*, 2002; 62: 2937–41

[48] Maśliński W., Kontny E.: Podstawy immunologii dla reumatologów. Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa 2015; 49–50

[49] Ménétrier-Caux C., Bain C., Favrot M.C., Duc A., Blay J.Y.: Renal cell carcinoma induces interleukin 10 and prostaglandin E2 production by monocytes. *Br. J. Cancer*, 1999; 79: 119–30

[50] Mirshahi F., Pourtau J., Li H., Muraine M., Trochon V., Legendre E., Vannier J., Soria J., Vasse M., Soria C.: SDF-1 activity on microvascular endothelial cells: consequences on angiogenesis in in vitro and in vivo models. *Thromb. Res.*, 2000; 99: 587–94

[51] Miyamoto M., Shimizu Y., Okada K., Kashii Y., Higuchi K., Watanabe A.: Effect of interleukin-8 on production of tumor-associated substances and autocrine growth of human liver and pancreatic cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1998; 47: 47–57

[52] Moser B., Wolf M., Walz A., Loetscher P.: Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 75–84

[53] Möhle R., Schittenhelm M., Failenschmid C., Bautz F., Kratz-Albers K., Serve H., Brugger W., Kanz L.: Functional response of leukaemic blasts to stromal cell-derived factor-1 correlates with preferential expression of the chemokine receptor CXCR4 in acute myelomonocytic and lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2000; 110: 563–72

[54] Murdoch C., Finn A.: Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood*, 2000; 95: 3032–43

[55] Müller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D., Buchanan M.E., McClanahan T., Murphy E., Yuan W., Wagner S.N., Barrera J.L., Mohar A., Verástegui E., Zlotnik A.: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 2001; 410: 50–6

[56] Nibbs R., Graham G., Rot A.: Chemokines on the move: control by the chemokine „interceptors” Duffy blood group antigen and D6. *Semin. Immunol.*, 2003; 15: 287–94

[57] Ning Y., Manegold P.C., Hong Y.K., Zhang W., Pohl A., Lurje G., Winder T., Yang D., LaBonte M.J., Wilson P.M., Ladner R.D., Lenz H.J.: Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int. J. Cancer*, 2011; 128: 2038–49

[58] Ohta M., Tanaka F., Yamaguchi H., Sadanaga N., Inoue H., Mori M.: The high expression of Fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients. *Int. J. Oncol.*, 2005; 26: 41–7

[59] Pagès F., Berger A., Camus M., Sanchez-Cabo F., Costes A., Molidor R., Mlecnik B., Kirilovsky A., Nilsson M., Damotte D., Meatchi T., Bruneval P., Cugnenc P.H., Trajanoski Z., Fridman W.H., Galon J.: Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2654–66

[60] Palikhe N.S., Kim S.H., Cho B.Y., Ye Y.M., Choi G.S., Park H.S.: Genetic variability in CRTH2 polymorphism increases eotaxin-2 levels in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *Allergy*, 2009; 65: 338–46

[61] Parfejevs V., Debbache J., Shakhova O., Schaefer S.M., Glausch M., Wegner M., Suter U., Riekstina U., Werner S., Sommer L.: Injury-activated glial cells promote wound healing of the adult skin in mice. *Nat. Commun.*, 2018; 9: 236

[62] Pope S.M., Zimmermann N., Stringer K.F., Karow M.L., Rothenberg M.E.: The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia. *J. Immunol.*, 2005; 175: 5341–50

[63] Proudfoot A.E.: Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 2: 106–15

- [64] Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., Zhang J., Campion L.R., Kaiser E.A., Snyder L.A., Pollard J.W.: CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*, 2011; 475: 222–5
- [65] Qian K., Morris-Natschke S.L., Lee K.H.: HIV entry inhibitors and their potential in HIV therapy. *Med. Res. Rev.*, 2009; 29: 369–93
- [66] Reich N., Beyer C., Gelse K., Akhmetshina A., Dees C., Zwerina J., Schett G., Distler O., Distler J.H.: Microparticles stimulate angiogenesis by inducing ELR⁺ CXC-chemokines in synovial fibroblasts. *J. Cell. Mol. Med.*, 2011; 15: 756–62
- [67] Romain B., Hachet-Haas M., Rohr S., Brigand C., Galzi J.L., Gaub M.P., Pencreach E., Guenot D.: Hypoxia differentially regulated CXCR4 and CXCR7 signaling in colon cancer. *Mol. Cancer*, 2014; 13: 58
- [68] Scotton C.J., Wilson J.L., Milliken D., Stamp G., Balkwill F.R.: Epithelial cancer cell migration: a role for chemokine receptors? *Cancer Res.*, 2001; 61: 4961–5
- [69] Shinagawa K., Kitadai Y., Tanaka M., Sumida T., Kodama M. Higashi Y., Tanaka S., Yasui W., Chayama K.: Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int. J. Cancer*, 2010; 127: 2323–33
- [70] Slettenaar V.I., Wilson J.L.: The chemokine network: a target in cancer biology? *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006; 58: 962–74
- [71] Strieter R.M.: Chemokines: not just leukocyte chemoattractants in the promotion of cancer. *Nat. Immunol.*, 2001; 2: 285–6
- [72] Szekanecz Z., Koch A.E.: Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2007; 19: 289–95
- [73] Szekanecz Z., Pakozdi A., Szentpetery A., Besenyei T., Koch A.E.: Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front. Biosci.*, 2009; 1: 44–51
- [74] Szekanecz Z., Strieter R.M., Kunkel S.L., Koch A.E.: Chemokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin. Immunopathol.*, 1998; 20: 115–32
- [75] Szekanecz Z., Vegvari A., Szabo Z., Koch A.E.: Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front. Biosci.*, 2010; 2: 153–67
- [76] Taichman R.S., Cooper C., Keller E.T., Pienta K.J., Taichman N.S., McCauley L.K.: Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res.*, 2002; 62: 1832–7
- [77] Umehara H., Bloom E.T., Okazaki T., Nagano Y., Yoshie O., Imai T.: Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 34–40
- [78] Van Coillie E., Van Damme J., Opendakker G.: The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1999; 10: 61–86
- [79] Wang D., Wang H., Brown J., Daikoku T., Ning W., Shi Q., Richmond A., Strieter R., Dey S.K., DuBois R.N.: CXCL1 induced by prostaglandin E2 promotes angiogenesis in colorectal cancer. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 941–51
- [80] Wang J.M., Taraboletti G., Matsushima K., Van Damme J., Mantovani A.: Induction of haptotactic migration of melanoma cells by neutrophil activating protein/interleukin-8. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1990; 169: 165–70
- [81] Waśniowska K.: Chemokiny – perspektywy zastosowania związków blokujących ich działanie w terapii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 37–46
- [82] Wendt M.K., Johannesen P.A., Kang-Decker N., Binion D.G., Shah V., Dwinell M.B.: Silencing of epithelial CXCL12 expression by DNA hypermethylation promotes colonic carcinoma metastasis. *Oncogene*, 2006; 25: 4986–97
- [83] Wightman S.C., Uppal A., Pitroda S.P., Ganai S., Burnette B., Stack M., Oshima G., Khan S., Huang X., Posner M.C., Weichselbaum R.R., Khodarev N.N.: Oncogenic CXCL10 signaling drives metastasis development and poor clinical outcome. *Br. J. Cancer*, 2015; 113: 327–35
- [84] Wolf M.J., Hoos A., Bauer J., Boettcher S., Knust M., Weber A., Simonavicius M., Schneider C., Lang M., Stürzl M., Croner R.S., Konrad A., Manz M.G., Moch H., Aguzzi A. i wsp.: Endothelial CCR2 signaling induced by colon carcinoma cells enables extravasation via the JAK2-Stat5 and p38MAPK pathway. *Cancer Cell*, 2012; 22: 91–105
- [85] Yopp A.C., Shia J., Butte J.M., Allen P.J., Fong Y., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., D'Angelica M.I.: CXCR4 expression predicts patient outcome and recurrence patterns after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.*, 2012; 19: S339–S346
- [86] Yuan A., Yang P.C., Yu C.J., Chen W.J., Lin F.Y., Kuo S.H., Luh K.T.: Interleukin-8 messenger ribonucleic acid expression correlates with tumor progression, tumor angiogenesis, patient survival, and timing of relapse in non-small-cell lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: 1957–63
- [87] Zerneck A., Weber C.: Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014; 34: 742–750
- [88] Zhao F.L., Guo W.: Expression of stromal derived factor-1 (SDF-1) and chemokine receptor (CXCR4) in bone metastasis of renal carcinoma. *Mol. Biol. Rep.*, 2011; 38: 1039–45
- [89] Zheng J., Yang M., Shao J., Miao Y., Han J., Du J.: Chemokine receptor CX3CR1 contributes to macrophage survival in tumor metastasis. *Mol. Cancer*, 2013; 12: 141
- [90] Zhou Z., Subramanian P., Sevilimis G., Globke B., Soehnlein O., Karshovska E., Megens R., Heyll K., Chun J., Saulnier-Blache J.S., Reinholz M., van Zandvoort M., Weber C., Schober A.: Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium. *Cell Metab.*, 2011; 13: 592–600
- [91] Zipin-Roitman A., Meshel T., Sagi-Assif O., Shalmon B., Avivi C., Pfeffer R.M., Witz I.P., Ben-Baruch A.: CXCL10 promotes invasion-related properties in human colorectal carcinoma cells. *Cancer Res.*, 2007; 67: 3396–3405

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.