

MAŁGORZATA KRÓL, MARIA KRAUS-FILARSKA, ANDRZEJ OBOJSKI

Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – the Role of Cells and Mediators in Chronic Inflammation

Patogeneza przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – udział komórek i cytokin w procesie zapalnym

Department of Internal Medicine and Allergology, Silesian Piasts University of Medicine in Wrocław, Poland

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by chronic inflammation throughout the airways and parenchyma. Chronic inflammation results from abnormal inflammatory response of lungs to cigarette smoke and other inhaled noxious particles and gases. The inflammation leads to tissue damage, repair mechanisms disruption and finally to irreversible lung destruction. The disease is chronic and progressive but their course can be stopped by smoking cessation or reduction of exposure to other noxious particles or gases. In this article mechanisms of chronic inflammation, the role of cigarette smoke and the role of inflammatory cells and their mediators in the chronic inflammation are discussed (*Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 2, 277–285).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, inflammation, inflammatory cells, cytokines.

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (p.o.ch.p.) jest chorobą zapalną dróg oddechowych i miąższu płucnego. Zapalenie rozwija się w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi płuc na działanie dymu tytoniowego i innych szkodliwych gazów i pyłów. Przewlekły proces zapalny prowadzi do uszkodzenia tkanek, nieprawidłowej odbudowy, a nawet do nieodwracalnego zniszczenia płuc. Choroba jest przewlekła i postępująca, jej przebieg jednak może być zahamowany przez zaprzestanie palenia tytoniu lub ekspozycji na inne toksyczne gazy i pyły. W artykule omówiono szczegółowo mechanizmy rozwoju zapalenia, rolę dymu tytoniowego, a także udział i znaczenie poszczególnych komórek i mediatorów w procesie zapalnym (*Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 2, 277–285).

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, patogeneza, zapalenie, komórki zapalne, cytokiny.

Według definicji przedstawionej we wspólnych wytycznych American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS): „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (p.o.ch.p.) jest chorobą, która charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe ma zwykle charakter postępujący i jest związane z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły i gazy. Główną przyczyną rozwoju p.o.ch.p. jest dym tytoniowy. Chociaż choroba zajmuje płuca, to ma również istotne następstwa układowe” [1]. W 2006 r. ukazała się aktualizacja Raportu Światowej Inicjatywy Zwalczania Prze-

wlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc, w której przedstawiono nową definicję p.o.ch.p., według której „Przewlekła obturacyjna choroba płuc to choroba poddająca się prewencji i leczeniu, z istotnymi zmianami pozapłucnymi, które mogą przyczyniać się do ciężkości stanu poszczególnych chorych. Zmiany płucne w p.o.ch.p. charakteryzują się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy” [2].

P.o.ch.p. jest jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego ze względu na poważne skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne.

ne. W zależności od kraju na p.o.ch.p. choruje 8–15% mężczyzn i 3–5% kobiet powyżej 30 r.ż. [3]. Obecnie p.o.ch.p. zajmuje w Stanach Zjednoczonych 4. miejsce wśród przyczyn zgonów, a według badania opublikowanego przez Światową Organizację Zdrowia choroba ta w 2020 r. zajmie 5. miejsce wśród przyczyn skrócenia życia na całym świecie [2].

Pojęcie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje dwie dobrze znane już wcześniej choroby: przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc. W chorobie tej dochodzi do postępującego ograniczenia przepływu powietrza, którego przyczyną jest słabo odwracalna lub nieodwracalna obturacja dróg oddechowych. Zmiany patomorfologiczne w p.o.ch.p. występują w centralnych i obwodowych drogach oddechowych, w miąższu płuc oraz naczyniach płucnych. W centralnych drogach oddechowych obejmują one przerost gruczołów śluzowych, zwiększenie liczby komórek kubkowych, komórek nabłonka płaskiego oraz zaburzenie funkcji i uszkodzenie aparatu rzęskowego. Na poziomie drobnych oskrzeli i oskrzelików proces zapalny powoduje zwłóknienie ściany oskrzelików, przerost mięśniówki oraz rozplęm komórek kubkowych. Zniszczenie miąższu płuc w p.o.ch.p. ma zwykle postać rozedmy środkowej części zrazika, z poszerzeniem i zniszczeniem oskrzelików oddechowych [4, 5]. Podstawowym mechanizmem prowadzącym do rozwoju zmian strukturalnych i czynnościowych w p.o.ch.p. jest przewlekły proces zapalny dróg oddechowych i miąższu płuc, towarzyszące mu zaburzenia równowagi między proteinazami i antyproteinazami oraz stres oksydacyjny.

Palenie tytoniu a przewlekła obturacyjna choroba płuc

Wśród czynników wpływających na rozwój p.o.ch.p. można wymienić: narażenie na dym tytoniowy, ekspozycję na inne pyły i substancje chemiczne, zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie, uwarunkowania genetyczne, płeć, a także czynniki klimatyczne [2]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju tego schorzenia jest palenie tytoniu, chociaż p.o.ch.p. rozwija się tylko u części palaczy (20–30%), to wśród chorych aż 95% to palacze tytoniu [6]. Osoby palące tytoń często mają zaburzenia czynności płuc i objawy pochodzące z układu oddechowego, a także mają większą roczną utratę FEV₁ (40–60 ml) w porównaniu z osobami niepalącymi (10–15 ml). Bierne narażenie na dym tytoniowy może również przyczyniać się do rozwoju p.o.ch.p. przez zwiększenie całkowitego obciążenia płuc wziewanymi gazami.

Palenie tytoniu powoduje wystąpienie przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych, który może utrzymywać się pomimo zaprzestania palenia i prowadzi do ograniczenia drożności oskrzeli u chorych na p.o.ch.p. [7]. Mechanizm rozwoju zapalenia pod wpływem dymu tytoniowego został w dużej mierze poznany, chociaż nadal wiele pytań czeka na odpowiedź [8, 9]. Zapalenie to jest szczególnie nasilone w przebiegu zaostrzeń choroby [10]. Istnieje również bezpośredni związek między ciężkością choroby a stopniem odpowiedzi zapalnej [11]. Różne typy komórek zapalnych, w tym makrofagi, neutrofile, limfocyty, komórki NK i eozynofile są zaangażowane w proces zapalny w przebiegu p.o.ch.p. [12–15]. Istotnym elementem zapalenia są mediałory uwalniane przez aktywowane komórki [16]. Wdychany dym tytoniowy powoduje również stres oksydacyjny, który obok zapalenia i zaburzeń równowagi proteinazy/antyproteinazy odgrywa istotną rolę w patogenezie p.o.ch.p. [17].

Jak już wspomniano, nie wszyscy palacze tytoniu chorują na p.o.ch.p., co sugeruje zróżnicowaną odpowiedź na dym tytoniowy, która może być uwarunkowana genetycznie. Wiele badań potwierdza większą podatność płuc na szkodliwe działanie dymu tytoniowego i rozwój p.o.ch.p. u palących kobiet niż u mężczyzn. Kobiety są także częściej hospitalizowane z powodu zaostrzeń p.o.ch.p. [18]. Chorzy z nadreaktywnością oskrzeli i częstymi zakażeniami układu oddechowego w dzieciństwie są również bardziej podatni na rozwój p.o.ch.p.

Związki utleniające zawarte w dymie tytoniowym powodują zachwianie równowagi między aktywnością proteinaz i antyproteinaz. Brak tej równowagi jest wynikiem nadmiernej aktywności lub wytwarzania proteinaz i zmniejszonego wytwarzania lub aktywności antyproteinaz [19, 20]. Źródłem proteinaz są makrofagi, neutrofile, komórki nabłonka dróg oddechowych. Głównym celem działania tych enzymów są elastyczne włókna miąższu płucnego [19]. Jednym z najważniejszych enzymów biorących udział w niszczeniu płuc u osób z wrodzonym niedoborem α -1-antytrypsyny (α -1-AT) jest elastaza neutrofilowa (NE). NE jest proteinazą serynową w prawidłowych warunkach hamowaną w miąższu płucnym przez α -1-AT [20]. U osób palących z prawidłową aktywnością α -1-antytrypsyny, enzym ten może być inaktywowany przez dym tytoniowy, co wykazano w modelach doświadczalnych [19]. NE przez działanie proteolityczne może powodować przerost gruczołów śluzowych, nadmierne wydzielanie śluzu przez gruczoły podśluzowe oraz komórki kubkowe. Indukuje także aktywność cytokin prozapalnych, między innymi interleukiny 8 (IL-8)

w komórkach nabłonka dróg oddechowych. Granulocyty obojętnochłonne wydzielają także dwie inne proteinazy serynowe: katepsynę G i proteinazę 3. Enzymy te mają podobne do NE działanie i pobudzają nadmierne wydzielanie śluzu [19]. Makrofagi pęcherzykowe natomiast uwalniają katepsyny (B, K, L, S) [21] oraz różnego rodzaju metaloproteinazy macierzy (MMP), które są zdolne do niszczenia elastyny, a także kolagenu.

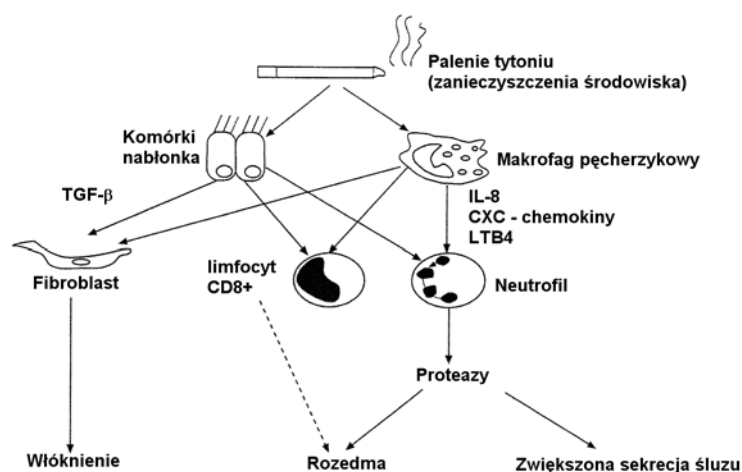
Głównymi inhibitorami proteinaz serynowych są α -1-AT w miąższu płucnym i wydzielniczy inhibitor leukoproteinazy (SLPI) w drogach oddechowych, a ponadto elafina i α -1-antychymotrypsyna [19]. Uważa się, że u palaczy, u których rozwinię się p.o.ch.p. wytwarzanie antyproteinaz może być nieadekwatne do zneutralizowania skutków działania licznych proteinaz. Być może ma to związek z predyspozycjami genetycznymi warunkującymi rozwój p.o.ch.p., w tym z polimorfizmem genetycznym, modyfikującym wytwarzanie lub funkcję tych białek [20].

U palaczy tytoniu także obserwuje się zmiany zapalne i zaburzenia równowagi między proteinazami i antyproteinazami, ale o mniejszym nasileniu. Prawdopodobnie u chorych na p.o.ch.p. występuje nasiloną odpowiedź zapalna w drogach oddechowych wywołana przez czynniki szkodliwe. Jest spowodowana albo zwiększonym wytwarzaniem czynników o działaniu prozapalnym, albo też defektem wewnątrzustrojowych ochronnych mechanizmów przeciwzapalnych. Jedna z hipotez próbuje wyjaśnić to zagadnienie polimorfizmem genów kodujących cytokiny, proteinazy, białka przeciwzapalne i antyproteinazy [22]. Niektórzy badacze sugerują obecność utajonego zakażenia wirusowego dróg oddechowych u chorych na p.o.ch.p. U pacjentów z rozedmą, częściej niż w grupie kontrolnej palących, wykrywa się w płucach sekwencję E1A latentnego adenowirusa, która jest skorelowana z nasileniem odpowiedzi zapalnej. Zakażenie adenowirusem wzmacnia odpowiedź zapalną na dym tytoniowy w drogach od-

dechowych u świnek morskich. Przeniesienie E1A na linie ludzkich komórek nabłonkowych powoduje wzmożenie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), a na dalszym etapie zwiększone uwalnianie IL-8 oraz zwiększone wytwarzanie TGF- β_1 (*transforming growth factor β_1*), a tym samym nasilenie reakcji zapalnej [19].

Inny możliwy molekularny mechanizm wzmocnionej reakcji zapalnej w p.o.ch.p. to zaburzona aktywność deacetylazy histonów (HDAC) w makrofagach pęcherzykowych. Enzymy mające zdolność do acetylacji lub deacetylacji histonów odgrywają istotną rolę w transkrypcji i syntezie mediatorów zapalnych. Deacetylaza histonów zmniejsza rozluźnienie chromatyny pod wpływem działania acetylotransferazy. Prowadzi to do hamowania ekspresji genów biorących udział w reakcjach zapalnych. Składniki dymu tytoniowego utleniają i unieczynniają deacetylazę histonów. U chorych na p.o.ch.p. obserwuje się znaczące zmniejszenie aktywności HDAC w płucach, co koreluje z ciężkością choroby. Może to powodować także oporność na przeciwzapalne działanie kortykosteroidów w p.o.ch.p. [23].

Dym tytoniowy jest źródłem dużych ilości wolnych rodników [24]. Komórki zapalne, takie jak aktywowane makrofagi i neutrofile, są również istotnym źródłem aktywnych form tlenu, które powodują niszczenie białek, lipidów i kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Prowadzi to do zaburzenia czynności lub śmierci komórek oraz uszkodzenia miąższu płucnego. W p.o.ch.p. równowaga między utleniaczami i przeciwutleniaczami jest zaburzona na korzyść substancji o działaniu utleniającym. Utleniacze aktywują czynniki transkrypcyjne NF- κ B i AP-1, które pobudzają rozwój zapalenia neutrofilowego. Dzieje się to w wyniku zwiększenia ekspresji genów dla mediatorów zapalnych, istotnych w patogenezie p.o.ch.p., takich jak IL-8, chemokin, oraz TNF- α (*tumor necrosis factor α*) i MMP-9 (*matrix metalloprote-*



Ryc. 1. Wpływ palenia tytoniu na rozwój procesu zapalnego w drogach oddechowych

Fig. 1. The influence of cigarette smoking on the development of airway inflammation

inase-9). Stres oksydacyjny może także indukować apoptozę komórek śródbłonna oraz komórek nabłonkowych.

Dym tytoniowy wpływa także na procesy naprawcze. Bezpośrednio może zmniejszać regenerację przebiegającą z udziałem fibroblastów i komórek nabłonka dróg oddechowych. Może inaktywować enzymy odpowiedzialne za wiązania krzyżowe elastyny i kolagenu. Sprzyja więc rozedmię zarówno przez działanie uszkodzające struktury tkanki płucnej, jak i blokowanie procesów naprawczych. Może być ponadto czynnikiem aktywującym układ dopełniacza, a więc generującym uwalnianie mediatorów prozapalnych, niezwiązanych z aktywnością komórek [25].

Palenie tytoniu odgrywa podstawową rolę w rozwoju p.o.ch.p. Zaprzestanie palenia powoduje zwykle zatrzymanie postępu choroby. U części chorych jednak, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby, zaprzestanie palenia nie hamuje zapalenia, które toczy się dalej [26]. Wskazuje to na istnienie samonapędzających się mechanizmów, które podtrzymują proces zapalny od chwili jego zapoczątkowania. Rozwój procesu zapalnego w drogach oddechowych pod wpływem palenia tytoniu przedstawia ryc. 1.

Komórki i mediatory zapalenia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Makrofagi

Makrofagi odgrywają podstawową rolę w zapaleniu w przebiegu p.o.ch.p. Ich liczba znacznie zwiększa się (5–10 razy) w biopsjach oskrzeli, w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz w indukowanej płwocinie [27, 28]. Makrofagi ponadto są obecne w miejscach zniszczenia ścian pęcherzyków płucnych u pacjentów z rozedmą, w błonie podśluzowej, gruczołach oskrzelowych oraz nabłonku oskrzeli. Istnieje korelacja między liczbą makrofagów i ciężkością p.o.ch.p., a także stopniem rozedmy i nasileniem procesu zapalnego w małych drogach oddechowych [29]. Składniki dymu tytoniowego aktywują makrofagi, wzmagają ich proliferację, wydłużają czas przeżycia w płucach i indukują do wydzielania chemokin dla monocytów, MCP-1 (*macrophage chemotactic protein-1*), GRO- α (*growth-related oncogene- α*), które potęgują napływ makrofagów do oskrzeli [9]. Makrofagi pod wpływem czynników transkrypcyjnych, NF- κ B i AP-1 wydzielają liczne mediatory zapalenia, takie jak: TNF- α , IL-8, leukotrien B₄ (LTB₄), reaktywne formy tlenu (ROS – *reactive*

oxygen species), transformujący czynnik wzrostu β_1 (TGF- β_1) i czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF – *connective tissue growth factor*), które indukują procesy włóknienia [30, 31]. Ludzkie makrofagi pęcherzykowe mają zdolność do wytwarzania enzymów elastolitycznych (metaloproteinaz), w tym elastazy makrofagów (MMP-12), kolagenazy 1 (MMP-1), gelatinazy B (MMP-9), MT-1-MMP oraz niewielkich ilości stromelizyny 1 (MMP-3) i matrylizyny (MMP-7) [13]. U chorych na p.o.ch.p. wykazano zwiększoną aktywność MMP-8 i MMP-9 w indukowanej płwocinie [32]. Nieprawidłowa ekspresja metaloproteinaz, spowodowana zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio przez ekspozycję na dym tytoniowy, prowadzi do zmian typowych dla rozedmy [33]. W modelu zwierzęcym wykazano, iż w odpowiedzi na dym papierosowy wydzielana przez makrofagi pęcherzykowe MMP-12 powoduje dodatkowo sekrecję TNF- α , w wyniku czego dochodzi między innymi do napływu neutrofilów, najprawdopodobniej przez aktywację komórek śródbłonna naczyńowego [12]. Makrofagi uwalniają także czynniki chemotaktyczne dla limfocytów CD8⁺ (IP-10 – *interferon- γ inducible protein*, Mig – *monokine-induced by interferon- γ* , I-TAC – *interferon-inducible T-cell α -chemoattractant*), dla neutrofilów (IL-8), a także czynniki pobudzające tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – *granulocyte colony stimulating factor*) oraz granulocytów i makrofagów (GM-CSF – *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). G-CSF i GM-CSF wydłużają czas przeżycia neutrofilów w drogach oddechowych [19].

W podsumowaniu należy podkreślić, że dym papierosowy jest główną przyczyną p.o.ch.p. Pobudza on makrofagi do uwalniania mediatorów, które aktywują liczne komórki uczestniczące w reakcji zapalnej (neutrofile, monocyty, limfocyty CD8⁺). W następstwie dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego w drogach oddechowych, zniszczenia miąższu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie obwodowych dróg oddechowych, a więc do rozwoju p.o.ch.p.

Granulocyty obojętnochłonne

Granulocyty obojętnochłonne (neutrofile) są głównymi komórkami wczesnej fazy zapalenia, mają zdolność do fagocytozy, są źródłem wolnych rodników, cytokin prozapalnych, substancji antibakteryjnych, a także enzymów proteolitycznych. U chorych na p.o.ch.p. stwierdza się zwiększoną liczbę neutrofilów w płwocinie indukowanej [28], w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [34] oraz w biopsjach oskrzeli, co koreluje ze stopniem obturacji dróg oddechowych [11, 15, 16] i obniżeniem wskaźnika FEV₁ [19]. Zaostrzenia

p.o.ch.p. charakteryzują się znacznym zwiększeniem odsetka neutrofilów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [12]. Liczba neutrofilów zwiększa się także u osób palących tytoń niechorych na p.o.ch.p. [15]. Palenie tytoniu ma bezpośredni pobudzający wpływ na wytwarzanie granulocytów obojętnochłonnych oraz ich uwalnianie ze szpiku kostnego, najprawdopodobniej przez GM-CSF i G-CSF wydzielane przez makrofagi pęcherzyków płucnych [19]. Dym tytoniowy zwiększa także retencję neutrofilów w płucach [35]. Czynniki pobudzającymi napływ neutrofilów do dróg oddechowych są między innymi IL-8, LTB₄, chemokiny CXC (GRO- α) i białko ENA-78 (*epithelial neutrophil activating protein of 78 kDa*). Mediatory te mogą być uwalniane przez makrofagi i komórki nabłonka dróg oddechowych oraz neutrofile, które są źródłem IL-8 [9].

Neutrofile wydzielają proteiny serynowe, w tym elastazę neutrofilową, katepsynę G, proteinazę-3, metaloproteiny (MMP-8 i MMP-9) oraz wolne rodniki, które przyczyniają się do niszczenia pęcherzyków płucnych, a także do zwiększonego wydzielania śluzu z gruczołów podśluzowych i komórek kubkowych nabłonka dróg oddechowych. Przewlekłe wytwarzanie nadmiernej ilości śluzu w oskrzelach może być odpowiedzialne za zwiększone ryzyko występowania infekcyjnych zaostrzeń p.o.ch.p. [19]. Elastaza neutrofilowa w badaniach *in vitro* zaburza pracę aparatu rzęskowego nabłonka dróg oddechowych i zmniejsza klirens śluzowo-rzęskowy [15].

Granulocyty kwasochłonne i mastocyty

Rola eozynofili w przewlekłym procesie zapalnym dróg oddechowych u chorych na p.o.ch.p. nie została do końca wyjaśniona. W części badań obserwowano w stabilnym okresie choroby zwiększoną liczbę eozynofili w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, indukowanej płwocinie oraz w ścianie oskrzeli [12, 34], a także zwiększone stężenie eozynofilowego białka kationowego (ECP – *eosinophilic cationic protein*) w BAL-u [27] i w płwocinie [12], chociaż inne badania tego nie potwierdzają [36–38]. W zaostrzeniach p.o.ch.p. wykazano natomiast jednoznacznie eozynofilię w BAL-u oraz w biopsjach oskrzeli, podobną do tej, która występuje u chorych na astmę. Mechanizm napływu eozynofili do dróg oddechowych różni się od opisywanego w astmie, w którym biorą udział IL-4 i IL-5 oraz eotaksyna, nie stwierdza się bowiem u chorych na p.o.ch.p. zwiększonej ekspresji tych cytokin. Przypuszcza się, iż napływ eozynofili może być związany z wpływem składników dymu tytoniowego na układ oddechowy,

a dokładniej uwalnianych pod jego wpływem związków prozapalnych. Przypuszczalnym mediatorem jest IL-8, zwykle będąca chemoatraktantem dla neutrofilów, w tym przypadku wywiera ona skutek chemotaktyczny także na eozynofile i koreluje ze stężeniem ECP w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [12].

Rola mastocytów w zapaleniu towarzyszącemu p.o.ch.p. jest przedmiotem dyskusji. Komórki te wydzielają wiele enzymów (tryptaza, chymaza, elastaza), które mogą brać udział w niszczeniu tkanek płuc, przez czynniki chemotaktyczne rekrutować neutrofile, a także zwiększać wydzielanie śluzu w drogach oddechowych. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia o zwiększonej liczbie mastocytów w ścianie oskrzeli oraz zwiększonej ich aktywności u chorych na p.o.ch.p. [12].

Limfocyty

Limfocyty CD4⁺ mogą uczestniczyć w reakcji zapalnej w p.o.ch.p. przez wytwarzanie wielu prozapalnych cytokin. Przypuszcza się, że limfocyty T pomocnicze (Th) wydłużają przeżycie i aktywność cytotoksyczną limfocytów CD8⁺, co może wpływać na rozwój choroby w przebiegu p.o.ch.p. [12]. Komórki te odgrywają jednak zdecydowanie większą rolę w patogenezie astmy, niż w p.o.ch.p., gdzie dominują komórki CD8⁺. U pacjentów chorych na p.o.ch.p. zwiększa się liczba limfocytów T, z przewagą fenotypu CD8⁺, zarówno w centralnych, jak i obwodowych drogach oddechowych, w miąższu płucnym [37–40] oraz w mięśniach gładkich, błonie podśluzowej i nabłonku dróg oddechowych [35]. W badaniach biopsji oskrzeli wykazano także zwiększoną ekspresję markerów aktywacji limfocytów T [36]. Istnieje współzależność między liczbą limfocytów T, a stopniem uszkodzenia pęcherzyków płucnych i ciężkością obturacji dróg oddechowych [19]. Limfocyty CD8⁺ są komórkami o działaniu cytotoksycznym [40]. W badaniu indukowanej płwociny u chorych na p.o.ch.p. wykazano, że limfocyty CD8⁺ mają większą ekspresję perforyn i zwiększoną aktywność cytotoksyczną w porównaniu z osobami zdrowymi [12]. Pod wpływem cytokin, wydzielanych przez aktywowane limfocyty T, komórki śródbłonka naczyń mikrokrążenia uczestniczą w reakcji zapalnej, wydzielając chemokiny (IL-8 i MCP-1), a także powodując przebudowę błony podstawnej, zwiększając jej przepuszczalność i przechodzenie komórek poza światło naczyń krwionośnych [14].

Komórki NK

Komórki NK (*natural killer cells*) są odrębną grupą cytotoksycznych limfocytów T, które ucze-

stniczą w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko wirusom. Ich rola w p.o.ch.p. nie była dotychczas szeroko badana. W jednym z doniesień wykazano zwiększoną ich liczbę w błonie podśluzowej centralnych dróg oddechowych, która miała wynikać z powtarzających się zakażeń zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych u chorych na p.o.ch.p. W innych badaniach nie potwierdzono jednak tych obserwacji [12].

Komórki nabłonkowe

Komórki nabłonka dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych mogą być ważnym źródłem mediatorów reakcji zapalnych i proteinaz. Komórki te są aktywowane przez składniki dymu tytoniowego do wytwarzania TNF- α , IL-1 β , GM-CSF i IL-8, a w obwodowych drogach oddechowych mogą być znaczącym źródłem TGF- β , który pobudza procesy włóknienia. Komórki nabłonkowe pełnią ważną rolę w miejscowych mechanizmach obronnych w drogach oddechowych. Wydzielają defensyny oraz inne przeciwbakteryjne peptydy kationowe, wytwarzają antyoksydanty, antyproteinyazy (SLPI), transportują immunoglobuliny A oraz biorą udział w procesach naprawczych. Dym tytoniowy i inne szkodliwe substancje mogą zakłócać prawidłowe funkcjonowanie systemów obronnych nabłonka oraz zwiększać skłonność do infekcji. U palaczy obserwuje się zwiększoną ekspresję receptorów dla nabłonkowych czynników wzrostu. Może to przyczyniać się do proliferacji komórek nabłonka, ich metaplastji, a tym samym zwiększać ryzyko rozwoju raka oskrzela [19].

Komórki dendrytyczne

Komórki dendrytyczne odgrywają kluczową rolę w mechanizmach odpornościowych. Pełnią funkcję komórek prezentujących antygen i mogą aktywować wiele komórek zapalnych, w tym makrofagi, neutrofile, limfocyty T i B. Dzięki swym właściwościom mogą uczestniczyć w odpowiedzi tkanki płucnej na dym tytoniowy i inne toksyczne substancje oraz wpływać na rozwój zapalenia w p.o.ch.p. W badaniach na zwierzętach obserwowano zwiększenie liczby komórek dendrytycznych w drogach oddechowych i miąższu płucnym szczurów narażonych na dym tytoniowy. U osób palących także zaobserwowano zwiększony odsetek komórek Langerhansa w płucach [19]. Rola komórek dendrytycznych w p.o.ch.p. nie została dotychczas wyjaśniona i wymaga dalszych badań.

Cytokiny w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Cytokinami określa się peptydy i małocząsteczkowe białka wytwarzane przez wiele typów komórek (aktywowane makrofagi, limfocyty, neutrofile, eozynofile, fibroblasty, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonna i mięśni gładkich), które wpływają na ich funkcję i warunkują ich wzajemne oddziaływanie. Wyróżnia się kilka kategorii cytokin: prozapalne (IL-1 β , TNF- α , IL-6), pochodzące z limfocytów T (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), chemokiny dla: eozynofili (eotaksyna, RANTES, MCP-4, GM-CSF), neutrofilów (IL-8, GRO- α , ENA-78, IL-1, TNF, IL-17), monocytów/makrofagów (MCP-1, MIP-1 α , RANTES) i limfocytów T (IL-16, MIP-1 α , STCP-1, RANTES, MCP-1) oraz cytokiny przeciwzapalne (IL-10, IL-1RA, INF- γ) i czynniki wzrostu (TGF- β , PDGF – *platelet derived growth factor*, EGF – *epidermal growth factor*, IGF) [41]. W p.o.ch.p. podstawową rolę odgrywają IL-6, IL-1 β , TNF- α i IL-8, które wykazują działanie prozapalne [9].

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) jest wytwarzany przez wiele komórek zapalnych, głównym jego źródłem są jednak makrofagi. Uwalnianie TNF- α zwiększa się z udziałem innych cytokin (IL-1, GM-CSF, IFN- γ). TNF- α aktywuje NF- κ B, który nasila ekspresję genu dla IL-8 w komórkach nabłonka, neutrofilach i makrofagach, może także aktywować makrofagi do wytwarzania metaloproteinaz. TNF- α wzmacnia ekspresję cząstek adhezyjnych (ICAM-1 i VCAM-1) oraz selektyn, przyczyniając się do migracji neutrofilów i monocytów poza naczynia. U chorych na p.o.ch.p. TNF- α jest obecny w płwocinie [41], można go wykryć także w biopsjach oskrzeli i surowicy [42]. TNF- α jest odpowiedzialny w dużej mierze za zjawisko wyniszczenia u tych pacjentów. Indukuje bezpośrednio utratę białek mięśni szkieletowych oraz pobudza apoptozę komórek mięśniowych [43]. TNF- α pełni kluczową rolę w podtrzymywaniu reakcji zapalnej w drogach oddechowych, wywołanej przez dym tytoniowy, aktywując liczne komórki zapalne. Przyczynia się do rozwoju rozedmy płuc oraz zwiększonego wydzielania śluzu w drogach oddechowych.

IL-1 β wykazuje podobne działanie do TNF- α . Pobudza uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego, jest aktywatorem makrofagów pęcherzykowych, a także indukuje wytwarzanie wielu cytokin z różnych komórek (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, RANTES, GM-CSF, INF- γ , TNF i PDGF). Pod wpływem dymu tytoniowego komórki nabłonkowe u chorych na p.o.ch.p. wydzielają więcej interleukiny 1 β niż komórki osób zdrowych. W modelu zwierzęcym wykazano, że IL-1 β wraz z TNF- α biorą udział w rozwoju rozedmy.

U chorych na p.o.ch.p. wykazano zwiększone stężenie IL-6 w indukowanej plwocinie, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz surowicy, zwłaszcza podczas zaostrzeń choroby [44].

IL-8 jest chemokiną prozapalną działającą chemotaktycznie na neutrofile. Może być wydzielana przez makrofagi, neutrofile i komórki nabłonka dróg oddechowych. U chorych na p.o.ch.p. obserwuje się duże jej stężenie w indukowanej plwocinie, w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [27, 41, 44] oraz korelację z liczbą neutrofilów. Podczas zaostrzeń choroby stężenie IL-8 w indukowanej plwocinie osiąga jeszcze większe wartości, co przyczynia się do zwiększenia liczby neutrofilów w drogach oddechowych oraz zmiany charakteru plwociny na ropną. Komórki nabłonka dróg oddechowych wydzielają IL-8 w odpowiedzi na różnego rodzaju czynniki, między innymi TNF- α , IL-1 β , produkty bakteryjne (lipopolisacharydy), niektóre wirusy, składniki dymu tytoniowego. Makrofagi pęcherzykowe wytwarzają IL-8 w odpowiedzi na te same bodźce. U chorych na p.o.ch.p. stężenie IL-8 jest większe niż u osób palących, które nie wykazują zaburzeń wentylacji płuc. Neutrofile także wytwarzają IL-8, która jest dla nich silnym czynnikiem aktywującym i pobudzającym napływ kolejnych neutrofilów do dróg oddechowych [44].

GRO- α jest również chemokiną wydzielaną przez makrofagi i komórki nabłonka dróg oddechowych w odpowiedzi na pobudzanie TNF- α i IL-17. U chorych na p.o.ch.p. wykazano zwiększone stężenie GRO- α w indukowanej plwocinie oraz w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. GRO- α aktywuje neutrofile, monocyty, bazofile i limfocyty T. Przypuszcza się, że zwiększona odpowiedź monocytów na GRO- α prowadzi do wzrostu liczby makrofagów w płucach chorych na p.o.ch.p. Uwalnianie GRO- α , podobnie jak IL-8, jest regulowane głównie przez działanie czynników transkrypcyjnych, przede wszystkim NF- κ B. Czynniki te ulega aktywacji przez dym tytoniowy, a także przez wirusy i bakterie podczas zaostrzeń infekcyjnych choroby [44]. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że zwiększona ekspresja IL-13 oraz IFN- γ może wpływać na wystąpienie rozedmy przez zwiększone wydzielanie metalo-

proteinaz macierzy i katepsyn. IL-13 powoduje hipersekrecję śluzu i stymuluje różnicowanie się komórek kubkowych, aktywując receptory nabłonkowego czynnika wzrostu oraz neutrofile. U chorych na p.o.ch.p. dochodzi także do zwiększonego wytwarzania IFN- γ przez zależną od czynników transkrypcyjnych (STAT-4 – *signal transducer and activator of transcription 4*, T-bet-Th1-specific *T box transcription*) aktywację IL-12. Głównym źródłem IFN- γ są limfocyty Th1. Z kolei komórki CD8⁺ wydzielają granzymy i perforyny, które prowadzą do apoptozy komórek i przebudowy nabłonka dróg oddechowych. W p.o.ch.p. dochodzi do niszczenia i przebudowy dróg oddechowych i mięszu płucnego, będących wynikiem zarówno przewlekłego stanu zapalnego, jak i uwalniania czynników wzrostu, które indukują proliferację komórek i procesy włóknienia. PDGF i TGF- β ₁ są wydzielane nie tylko przez komórki zapalne, takie jak makrofagi i eozynofile, lecz także przez komórki nabłonkowe, komórki śródbłonka i fibroblasty. Powodują one proliferację miofibroblastów oraz przerost komórek mięśni gładkich dróg oddechowych, mogą także pobudzać włóknienie przez zwiększenie napływu i aktywację fibroblastów [41]. EGF odgrywa rolę w regulacji wydzielania śluzu, ekspresji genów mucyny oraz różnicowania się komórek wydzielających śluz. Składniki dymu tytoniowego oraz stres oksydacyjny powodują aktywację receptorów EGF i hipersekrecję śluzu w p.o.ch.p. [44].

Podsumowanie

Zapalenie dróg oddechowych jest podstawowym elementem w patogenezie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Pełne wyjaśnienie mechanizmów reakcji zapalnej w p.o.ch.p. może przyczynić się do dalszego postępu w leczeniu tej choroby. Aktualnie podejmowane są próby leczenia z zastosowaniem blokerów cząstek adhezyjnych, chemokin, interleukin, czynników transkrypcyjnych, proteinaz i metaloproteinaz. Wyniki tych prób są jednak dalekie od zadowalających. Podstawową interwencją mającą wpływ na zahamowanie postępu choroby pozostaje więc zaprzestanie palenia tytoniu.

Piśmiennictwo

- [1] Celli BR, MacNee W: and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper: Eur Respir J 2004, 23, 932–946.
- [2] Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja 2006. Med Prakt 2/2007 (wydanie specjalne).
- [3] Kozielski J, Chazan R, Górecka D, Jahnz-Różyk K, Jędrzychowski W, Kuna P, Małolepszy J, Pierzchała W, Pirożyński M, Plusa T, Słomiński JM, Śliwiński P, Zieliński J: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (p.o.ch.p.). Pneumonol Alergol Pol 2002, 70, supl. 2.

- [4] **Hogg JC:** Pathophysiology of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004, 364, 709–721.
- [5] **Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM:** Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163, 1304–1309.
- [6] **Shapiro SD, Ingenito EP:** The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in the past 100 years. Am J Respir Cell Mol Biol* 2005, 32, 367–372.
- [7] **Willemse BW, ten Hacken NHT, Rutgers SR, Lesman-Leegte IGAT, Postma DS, Timens W:** Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005, 26, 835–845.
- [8] **Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF, van Der Mark TW, Koeter GH, Timens W:** Ongoing inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000, 55, 12–18.
- [9] **Mróz RM, Szulakowski P, Pierzchała W, Chyczewska E, MacNee W:** Patogeneza przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Część I. Podłoże komórkowe. *Wiad Lek* 2006, 59, 92–96.
- [10] **Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA:** Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000, 55, 114–120.
- [11] **Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M:** Severity of airflow inflammation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158, 1277–1285.
- [12] **O'Donnell R, Breen, Wilson S, Djukanovich R:** Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax* 2006, 61, 448–454.
- [13] **Tetley TD:** Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002, 121, 156–159.
- [14] **Cosio MG, Majo J, Cosio MG:** Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD. Role of T cells. *Chest* 2002, 121, 160–165.
- [15] **Stockley RA:** Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002, 121, 151–155.
- [16] **O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, Daraker A, Angco G, Proberg P, Pierrou S, Lund J, Holgate ST, Davies DE, Delany DJ, Wilson SJ, Djukanovich R:** Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004, 59, 837–842.
- [17] **MacNee W:** Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001, 429, 195–207.
- [18] **Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J:** Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997, 10, 822–827.
- [19] **Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA:** Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. *Eur Respir J* 2003, 22, 672–688.
- [20] **Barnes PJ:** Chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2000, 343, 269–280.
- [21] **Barnes PJ:** Alveolar macrophages as orchestrator of COPD. *COPD* 2004, 1, 59–70.
- [22] **Lomas DA, Silverman EK:** The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001, 2, 20–26.
- [23] **Barnes PJ:** Reduced histone deacetylase in COPD. Clinical implications. *Chest* 2006, 129, 151–155.
- [24] **Pryor WA, Stone K:** Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyoxynitrate and peroxyoxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993, 686, 12–27.
- [25] **Rennard SI:** Overview of causes of COPD. Przyczyny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Lepsze zrozumienie patogenezy i patomechanizmów choroby pozwala opracować nowe sposoby leczenia. *Med Dypł* 2002, 11, 62–74.
- [26] **Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT:** The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004, 23, 464–476.
- [27] **Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P et al.:** Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998, 12, 380–386.
- [28] **Peleman RA, Ryttilä PH, Kips JC, Joos GF, Pauwels RA:** The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999, 13, 839–843.
- [29] **Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG:** Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152, 1666–1672.
- [30] **Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, Ioli F, Chung KF, Donner CF, Barnes PJ, Adcock IM:** Increased expression of NF- κ B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002, 20, 556–563.
- [31] **Wu L, Chau J, Young RP, Pokorný V, Mills GD, Hopkins R, McLean L, Black PN:** Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004, 59, 126–129.
- [32] **Vernooy JHJ, Lindeman JHN, Jacobs JA, Hanemaaijer R, Wouters EFM:** Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004, 126, 1802–1810.
- [33] **Shapiro SD:** The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160, 29–32.
- [34] **Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J et al.:** Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92, 537–548.
- [35] **Baraldo S, Turato G, Badin C, Bazzan E, Beghe B, Ziun R, Calabrese F, Casoni G, Maestrelli P, Papi A, Fabbri LM, Saetta M:** Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax* 2004, 59, 308–312.

- [36] **Saetta M, Di Stefano A, Maeastrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A et al.:** Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147, 301–306.
- [37] **O’Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK:** Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155, 852–857.
- [38] **Saetta M, Baraldo S, Corbino L et al.:** CD8⁺ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160, 711–717.
- [39] **Steinke JW, Borish L:** Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117, 441–445.
- [40] **Kemeny DM, Vyas B, Vukmanovic-Stejić M, Thomas MJ, Noble A, Loh Li-Cher, O’Connor BJ:** CD8⁺ T cell subsets and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160, 33–37.
- [41] **Chung KF:** Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001, 18, Suppl. 34, 50–59.
- [42] **Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR:** Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996, 90, 79–85.
- [43] **Oudijk E-JD, Lammers J-W-J, Koenderman L:** Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003, 22, Suppl. 46, 5–13.
- [44] **Barnes PJ:** Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004, 56, 515–548.

Address for correspondence:

Maria Kraus-Filarska
Department of Internal Medicine and Allergology
Silesian Piasts University of Medicine
Traugutta 57/59
50-417 Wrocław
Poland
Tel.: +48 601 649 064
E-mail: filarska@pwr.wroc.pl

Conflict of interest: None declared

Received: 18.10.2006

Revised: 5.02.2007

Accepted: 8.03.2007