

Tkanka tłuszczowa i jej rola w odporności – nowe dane

Adipose tissue and its role in immunity – new data

PAULINA NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ, ALICJA TRZECIAK-RYCZEK, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

Praca dotyczy roli tkanki tłuszczowej w odporności. Tkankę tę tworzą występujące w niej cytokiny, których panel w ostatnim czasie się poszerzył. Zalicza się do nich nie tylko adiponektynę, leptynę, rezystynę, wisfatynę, omentynę, kartonektynę, waspinę (VASPIN), białko wiążące retinol typu 4 – RBP4 i adipsynę, ale także inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), angiotensinogen, lipokainę 2, białko ANGPTL2 i SFPR5 oraz białko C-reaktywne (CRP), czynnik martwicy nowotworów (TNF), IL-6, IL-18, CCL2 i CXCL5. Opisano także udział i rolę komórek układu immunologicznego, występujących w tkance tłuszczowej, w kształtowaniu odporności.

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa, adipocyty, adipokiny, komórki układu odpornościowego

Summary

The paper describes the role of adipose system in immunity. The tissue is composed by cytokines. Their number has increased recently, and now among them, not only adiponectin, leptin, resistin, visfatin, omentin, cartonectin, VASPIN (visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor), RBP4 (serum retinol-binding protein 4), and adipisin can be named, but also PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), angiotensinogen, lipocain 2, protein ANGPTL2 (angiopoietin-like protein 2) and SFPR5 (secreted frizzled-related protein 5), as well as CRP, TNF, IL-6, IL-18, CCL2 (CC-chemokine ligand 2) and CXCL5 (CC-chemokine ligand 5). Moreover, the role of immune cells in adipose tissue in modelling the immunity has been described.

Keywords: adipose tissue, adipocytes, adipokines, immune system cells

© Alergia Astma Immunologia 2012, 17 (1): 16-21

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 19.11.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. zw. dr hab. med. Wiesław Deptuła
Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Biologii,
Uniwersytet Szczeciński
ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin
tel.: 0 91 444-16-05, fax: 0 91 444-16-06
e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

Wykaz niektórych skrótów:

AMPK (ang. *AMP-activated kinase*) – kinaza aktywowana AMP

BMI (ang. *body mass index*) – współczynnik masy ciała

CRP (ang. *C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

IL – interleukina

LDL (ang. *low density lipoproteins*) – lipoproteina niskiej gęstości, tzw. „zły” cholesterol

LPS – lipopolisacharyd

LTA (ang. *lipoteichoic acid*) – kwas lipoteichowy

NF-κB (ang. *nuclearfactor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – jądrowy czynnik transkrypcyjny

PAI-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*) – inhibitor aktywatora plazminogenu

TLR (ang. *Toll-like receptor*) – receptor Toll-podobny

TNF (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów

I. Wprowadzenie

Przez długi czas tkanka tłuszczowa u ssaków uważana była za element służący do „przechowywania” lipidów i wytwarzania energii oraz ochrony ciała przed utratą ciepła. Jednakże od momentu odkrycia adipokin – produktów komórek tłuszczowych (adipocytów) oraz wykazania roli komórek układu odpornościowego występujących w tej tkance w kształtowaniu odporności, stanowisko to zweryfikowano. Obecnie wiadomo, że tkanka ta zaangażowana

jest nie tylko w wiele procesów związanych z przemianami energetycznymi organizmu, ale także odgrywa ona rolę w regulacji homeostazy organizmu, w tym jego odporności [1-4]. Wykazano, że adipokiny (tab. I), wraz z komórkami układu odpornościowego występującymi w tkance tłuszczowej, modelują reakcje immunologiczne i wpływają na stan odpornościowy makroorganizmu.

II. Adipocytokiny

Liczba cytokin tkanki tłuszczowej powiększyła się w ostatnim okresie (tab. I), jako że obok opisanych do tej pory [3] adiponektyny, leptyny, rezystyny (FIZZ3) oraz wisfatyny (czynnika PBEF, NAMPT), omentyny, kartonektyny (CTP-3), waspiny (VASPIN), białka wiążącego retinol typu 4 (RBP4) i adipsyny, scharakteryzowano nowe, takie jak: inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), angiotensinogen, lipokainę 2, białko angiopoetynopodobne ANGPTL2 i sekrecyjne białko SFRP5, a także dobrze znane elementy układu odpornościowego, takie jak: białko C-reaktywne (CRP), czynnik TNF, interleukiny IL-6 i IL-18 oraz czynniki chemotaktyczne CCL2 i CXCL5 [5-11].

Adiponektyna syntetyzowana jest głównie przez adipocyty, ale także w mniejszym stopniu przez komórki mięśni szkieletowych (w tym miocyty serca) oraz komórki nabłonkowe (tab. I). Substancja ta może występować jako trimer (adiponektyna o niskiej masie cząsteczkowej), oligomer –heksamer (adiponektyna o średniej masie cząsteczkowej) składa się z dwóch trimerów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym) oraz jako adiponektyna o wysokiej masie molekularnej [3].

Wykazano, że jej stężenie, niezależnie od form, maleje w surowicy u ludzi z otyłością wisceralną [3]. Opisano dwa receptory dla adiponektyny, a mianowicie receptor ADIPOR1, swoisty dla globularnego typu adiponektyny, którego ekspresja jest powszechna w tkankach u myszy oraz receptor ADIPOR2, specyficzny dla adiponektyny o wysokiej masie cząsteczkowej, występujący także u tych zwierząt, jednakże głównie w wątrobie [3].

Dowiedziano, że adiponektyna m.in.: hamuje aktywację czynnika jądrowego NF- κ B w komórkach nabłonkowych oraz obniża aktywność fagocytarną makrofagów i syntezę TNF w odpowiedzi na stymulację LPS, jak też zwiększa w makrofagach i monocytach, syntezę chemokin typu CXCL8.

Ponadto w monocytach indukuje aktywację kinazy AMPK i wydzielanie IL-6, prowadząc do efektu antyzapalnego, jak też wpływa na szereg funkcji w procesach fizjologicznych organizmu (tab. I). Wykazano także [12], że stężenie adiponektyny ujemnie koreluje z TNF α , IL-6, a także z białkiem CRP i PAI-1, co dodatkowo potwierdza przeciwzapalne właściwości tej cytokiny.

Leptyna produkowana jest głównie przez adipocyty, choć jej ekspresję stwierdzono także w wielu tkankach i narządach, takich jak: łożysko, szpik kostny, żołądek, mięśnie szkieletowe i mózg (tab. I). Jej funkcje modelowane są poprzez interakcje ze specyficznym receptorem błonowym dla leptyny Ob-R (*obese receptor*) [13]. Dowiedziano, że leptyna zwiększa sytość i hamuje głód, a także wpływa na homeostazę energetyczną organizmu oraz hematopoezę i angiogenezę (tab. I). Indukuje ona proliferację, różnicowanie i aktywację komórek hematopoetycznych, w tym limfocytów T, komórek NK, jak też stymuluje w makrofagach i monocytach syntezę cytokin prozapalnych (TNF, IL-6, IL-12, CCL2) [3,13]. Powoduje również syntezę czynnika wzrostu komórek nabłonkowych i poprzez wzmożoną ekspresję na komórkach układu odpornościowego, receptorów CD11b,

CD25 (IL-2R) i CD71 (receptor transferynowy), chemotaksję neutrofilii [3]. Jej podwyższony poziom powoduje nasilenie procesu zapalnego towarzyszącego otyłości, co może przyczynić się do zmian w wątrobie, prowadząc nawet do niealkoholowej choroby tłuszczaczeniowej wątroby NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*) [7]. U królików zarejestrowano [14], że leptyna ma znaczący wpływ na ich płodność, jako że wpływa i reguluje aktywność wydzielniczą jajników u tych zwierząt.

Rezystyna (FIZZ3) jest adipocytokiną, której synteza u ludzi zachodzi przede wszystkim w makrofagach oraz w adipocytach, mięśniach i trzustce, zaś u myszy tylko w adipocytach (tab. I). Występuje ona w dwóch formach – jako heksamer o wysokiej masie cząsteczkowej oraz jako bardzo bioaktywny kompleks o niskiej masie cząsteczkowej. Wpływa ona na poziom IL-1, IL-6 i TNF oraz, w obecności LPS, stymuluje ludzkie makrofagi, a ponadto nasila insulinooporność oraz działa hiperglikemizująco i prozapalnie, choć także hamuje różnicowanie i dojrzewanie adipocytów [3]. Wykazano [7], że wywiera ona wpływ na komórki gwiazdźdźiste wątroby, co może przyczynić się do zwłóknienia tego narządu. Jej stężenie w osoczu jest proporcjonalne do wskaźnika BMI (body mass index) [3].

Wisfatyna (czynnik PBEF – *pre-B-cell colony-enhancing-factor* lub NAMPT – *nicotinamide phosphoribosyltransferase*) wydzielana jest przez adipocyty oraz limfocyty, komórki szpiku, mięśni i wątroby (tab. I). W badaniach doświadczalnych wykazano, że obniża ona oporność insulinową oraz hamuje apoptozę komórek poprzez mechanizm związany z kaspazą 3 i 8 (tab. I). Indukuje także produkcję IL-1 β , TNF α , a w szczególności IL-6 [6,8] oraz wzmacnia ekspresję cząstek kostymulujących CD54, CD40 i CD80, przyczyniając się do aktywacji reakcji mediowanych przed limfocyty T [6].

Omentyna syntetyzowana jest w tkance tłuszczowej oraz w komórkach jelita cienkiego, płuc i serca (tab. I). Wzmacnia ona aktywność insuliny w przemianach glukozy [10]. Mimo że jej działanie nie jest do końca poznane, to jak dotychczas wykazano jej obniżony poziom u otyłych kobiet z zespołem policystycznych jajników [10] oraz podwyższony poziom u chorych z chorobami nowotworowymi [9].

Kartonektyna (CTRP-3 – *C1q/TNF-related protein-3*) produkowana jest tylko w dojrzałych adipocytach (tab. I). Oddziałuje ona stymulująco na proliferację mezenchymalnych komórek chondroprogenitorowych oraz działa hamująco na sekrecję IL-6 i TNF, po indukcji LPS [3]. U ludzi i myszy ilość jej jest zróżnicowana, z tym, że u ludzi koreluje ze wskaźnikiem BMI [11]. Wykazuje ona supresję wobec czynnika jądrowego NF- κ B, co hamuje aktywność ekspresji genów związanych z wieloma procesami immunologicznymi [11].

Waspina (VASPIN – *visceral adipose-tissue-derived serineprotease inhibitor*) produkowana jest przez adipocyty i wykazuje działanie antyzapalne, hamując produkcję TNF, leptyny i rezystyny (tab. I).

Białko RBP4 (białko wiążące retinol RBP4 – *retinol-binding protein 4*) (tab. I) to adipocytokina produkowana przez komórki tkanki tłuszczowej, której rola prawdopodobnie polega na dostarczaniu retinolu (organicznej substancji zaliczanej do grupy karotenoidów, która wraz z innymi retinoidami spełnia rolę witaminy A) do tkanek [3].

Tabela I. Charakterystyka adipocytokin

L.p.	Nazwa	Miejsce syntezy	Funkcje	Piśmiennictwo
1.	Adiponektyna	adipocyty, komórki mięśni szkieletowych (miocyty serca), komórki nabłonkowe i inne	kształtowanie odpowiedzi immunologicznej poprzez wydzielanie cytokin i hamowanie aktywacji, np. NF- κ B; udział w procesach autoimmunologicznych; wpływ na proliferację i dojrzewanie komórek tkanki tłuszczowej	3, 12
2.	Leptyna	adipocyty, łożysko, szpik kostny, żołądek, mięśnie szkieletowe, mózg	działanie neurokryenne i hematopoetyczne; zwiększanie produkcji cytokin, chemotaksji komórek PMN oraz proliferacji i dojrzewania komórek T i NK	3, 7, 13, 14
3.	Rezystyna	adipocyty (mysz), mięśnie, trzustka, makrofagi (człowiek)	udział w różnicowaniu i dojrzewaniu adipocytów, regulowanie poziomu syntezy cytokin; działanie prozapalne i hiperglikemizujące, wpływ na komórki gwiaździste wątroby	3, 7
4.	Wisfatyna	adipocyty, limfocyty, komórki szpiku, mięśni i wątroby	wpływ na wrażliwość insulinową na drodze hamowania apoptozy, indukcja produkcji niektórych cytokin i cząstek kostymulujących	6, 8
5.	Omentyna	adipocyty, jelito cienkie, płuca, serce	zwiększanie aktywności insuliny w metabolizmie glukozy, udział w schorzeniach nowotworowych, chorobach układu rodnego i otyłości	9, 10
6.	Kartonektyna	adipocyty	udział w procesach zapalnych i immunoregulacyjnych – poprzez redukcję sekrecji IL-6 i TNF, działanie stymulujące na proliferację mezenchymalnych komórek chondroprogenitorowych oraz działanie supresyjne wobec NF- κ B	3, 11
7.	Waspina (VASPIN)	adipocyty	udział w procesach zapalnych oraz hamujący wpływ na produkcję TNF, leptyny i rezystyny	3
8.	Białko wiążące retinol typu 4 (RBP4)	adipocyty	udział w dostarczaniu retinolu do tkanek	3
9.	Adipsyna	adipocyty (mysz), komórki MN (człowiek)	udział w procesach związanych z otyłością	3
10.	Inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1	adipocyty, płytki krwi, komórki nabłonkowe	działanie supresyjne na proces fibrynolizy, udział w powstawaniu otyłości i schorzeniach układu krążenia oraz cukrzycy	5
11.	Angiotensinogen	adipocyty	stymulacja ekspresji czynników chemotaktycznych, udział w angiogenezie i powstawaniu nadciśnienia tętniczego	5
12.	Lipokaina 2	adipocyty, makrofagi	wpływ na oporność insulinową i zapalenie poprzez sekrecję TNF w adipocytach	15
13.	Białko angiopoetynopodobne ANGPTL2	adipocyty, osocze krwi	udział w zapaleniu lokalnym (głównie skórnym)	8
14.	Sekrecyjne białko SFRP5	adipocyty	supresja działania prozapalnego	8
15.	Białko CRP	adipocyty, wątroba	udział w procesach zapalnych i stymulacja wzrostu ilości LDL	5
16.	TNF	adipocyty	udział w zapaleniu	8
17.	IL-6	adipocyty, wątroba, mięśnie	wpływ na otyłość u ludzi i myszy oraz udział w powstawaniu cukrzycy typu 2	8
19.	IL-18	adipocyty	udział w zapaleniu oraz otyłości i zmianach miażdżycowych	8
19.	Czynnik CCL2	adipocyty, komórki naczyń zębłu	wpływ na gospodarkę glukozy oraz udział w rekrutacji monocytów do miejsca zapalenia	8
20.	Czynnik chemotaktyczny CXCL5	komórki naczyń zębłu, makrofagi	wpływ na syntezę insuliny na drodze JAK-STAT	8

Adipsyna (tab. I) produkowana jest u myszy przez adipocyty, zaś u ludzi głównie przez monocyty i makrofagi [3]. Do tej pory wykazano jedynie, że jej poziom u otyłych ludzi nie zmienia się, zaś u otyłych myszy obniża się [3].

PAI-1 (inhibitor aktywatora plasminogenu – *plasminogen activator inhibitor-1*) syntetyzowany jest w tkance tłuszczowej oraz płytkach krwi i komórkach nabłonkowych (tab. I). Białko to działa supresyjnie na fibrynolizę poprzez zahamowanie aktywacji plazminogenu [5]. Wzmożoną jego ilość zarejestrowano u ludzi otyłych, u których często obserwowano choroby układu krążenia i cukrzycę [5].

Angiotensinogen produkowany jest w adipocytach (tab. I). Wykazuje on stymulujące działanie na czynniki adhezyjne ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) oraz czynniki chemotaktyczne, jak np. MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), M-CSF (*monocyte-colony stimulating factor*), które są niezbędne do prawidłowego przebiegu, m.in. procesu fagocytozy, w tym migracji [5]. Zarejestrowano również udział tej adipocytokiny w angiogenezie i w patogenezie nadciśnienia tętniczego [5].

Lipokaina 2 należy do tej samej rodziny co białko RBP4 i jest syntetyzowana w adipocytach [15]. Jej rola polega na wiązaniu i transportowaniu małych lipofilowych substancji, takich jak: np. prekursora witaminy A – ważnego elementu odporności, jakim jest retinol oraz steroidów [15]. Jej ilość wzrasta u myszy z otyłością, zarówno indukowaną, jak i genetyczną, natomiast myszy, nie posiadające lipokainy 2, są wrażliwsze na insulinę.

Białko angiopoetynopodobne ANGPTL2 (*angiopoietin-like protein 2*) zostało stwierdzone w adipocytach, a także w osoczu krwi [8]. Jego brak prowadzi do osłabienia odpowiedzi zapalnej, wskutek obniżenia poziomu cytokin prozapalnych [8]. Natomiast nadmierny wzrost, przyczynia się do insulinooporności [8]. Nadekspresja ANGPTL2 w naskórku, stymuluje przyleganie leukocytów do ścian naczyń krwionośnych, co przyczynia się do wzmożonego procesu zapalnego [8].

SRP5 (*secreted frizzled-related protein 5*) to adipokina, której wydzielanie zachodzi w adipocytach, a do jej głównych funkcji należy hamujące działanie prozapalne, prowadzące głównie do dysfunkcji metabolicznych organizmu [8].

Białko C-reaktywne (CRP), choć znane jest od dawna, jako element nieswoistej odporności humoralnej, to jego funkcjonowanie, jako adipokiny, zarejestrowano niedawno [5]. Wykazano, że występuje ono zarówno w dojrzałych, jak i w preadipocytach, co dowodziłoby jego roli w funkcjonowaniu tych komórek (tab. I). Poziom CRP w stanie fizjologicznym jest uzależniony od poziomu adiponektyny [5]. Oprócz szeregu znanych funkcji tego białka, związanych z procesami zapalnymi, zarejestrowano i to, że podnosi ono ilość LDL, co istotne jest szczególnie u osób otyłych [5].

TNF (*tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów) to znana, prozapalna cytokina, produkowana także przez adipocyty [8]. Ma ona zasadnicze znaczenie dla mechanizmów związanych z otyłością, jako że jej poziom dodatnio koreluje z markerami związanymi z insulinoopornością [8].

IL-6 to cytokina, której syntezę wykazano także w adipocytach, komórkach wątroby oraz mięśniach, a jej rola u ludzi i myszy wiąże się z otyłością [8]. Jej poziom wzrasta u ludzi z cukrzycą typu 2.

IL-18 to prozapalna cytokina produkowana przez adipocyty, której ilość wzrasta u ludzi z otyłością oraz dotkniętych miażdżycą [8]. U szczurów jej nadekspresja prowadzi do zwiększenia ilości cząstek adhezyjnych w komórkach nabłonkowych i napływu makrofagów i monocytów [8]. U myszy zarejestrowano, że obniżenie jej poziomu, prowadzi do zmniejszenia u tych zwierząt zmian miażdżycowych [8].

Czynnik CCL2 (*CC-chemokine ligand 2*), określane także jako MCP1 (*monocyte chemotactic protein 1* – czynnik chemotaktyczny monocytów), to adipokina, której produkcja zachodzi w adipocytach i komórkach naczyń zębów, zaś jej rola związana jest z obniżaniem poziomu glukozy i aktywności monocytów w zapaleniu [8].

Czynnik chemotaktyczny CXCL5 (*CC-chemokine ligand 5*) to adipokina, której ekspresja zachodzi w komórkach zębów naczyń oraz w makrofagach, co powiązane z zapaleniem tkanki tłuszczowej i opornością insulinową [8]. Doświadczalnie zarejestrowano (bez podania mechanizmu) [8], że poziom CXCL5 jest wyższy u osób otyłych z insulinoopornością, a po redukcji masy ciała, jego stężenie istotnie się obniża. CXCL5 modyfikuje także poprzez receptor chemokinowy CXCR2, działanie insuliny na drodze JAK-STAT (Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription) [8].

II. Komórki tkanki tłuszczowej a odporność

Wykazano, że struktura komórkowa tkanki tłuszczowej jest niejednorodna [13]. Obok adipocytów występują w tej tkance także pericyty, czyli spłaszczone komórki przypominające komórki mięśni gładkich oraz fibroblasty, monocyty i makrofagi, limfocyty i komórki nabłonkowe [13,16]. Komórki te noszą nazwę SVF (*stromal vascular fraction*), czyli naczyniowa frakcja stromalna i stanowią one w tej tkance element mechanizmów odporności naturalnej [13]. Odporność naturalna jest obecnie definiowana jako typ odporności wiążącej się z defensyno- oraz cytokino- i chemokinozależną konstytuowaną odpornością wielu komórek układu odpornościowego, efektorowo perforozależną aktywnością komórek NK, cytotoksyczną aktywnością dopełniacza, niezależną od przeciwciał, fagocytozą oraz nieswoistą reaktywnością komórek T wobec wirusów [17]. Wykazano [13], że u osób otyłych zwiększa się ilość makrofagów w tkance tłuszczowej, co powoduje wzmożoną ekspresję cytokin i chemokin, np. TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 oraz białka chemoatraktantowego 1 monocytów. Taka wzmożona aktywność cytokin przyczynia się do spadku sekrecji adiponektyny, zaś produkcja leptyny powoduje zmiany w metabolizmie tkanki tłuszczowej i jej funkcjach endokrynych [13]. Można zatem przyjąć, że komórki odporności naturalnej, w tym komórki SVF, będące częścią tkanki tłuszczowej, ale także i inne komórki odporności naturalnej, np. NHC (*natural helper cells* – naturalne komórki pomocnicze) lub nTh2 (naturalTh2 – naturalne limfocyty T pomocnicze), występujące w tej tkance, kształtują odporność naturalną [13].

Wśród funkcji tkanki tłuszczowej, dzięki którym tkanka ta stanowi ważny element odporności, należy wymienić także

ekspresję receptorów cytokinowych, takich jak receptor dla IL-6 i TNF oraz ekspresję receptorów TLR – najważniejszych znaczników odporności naturalnej [3,18]. Wykazano, że już na rozwijających się z mezenchymalnych komórek pnia preadipocytach, dochodzi do ekspresji TLR1-6 oraz TLR9, choć dojrzałe adipocyty, wykazują obecność receptorów od TLR1 do TLR9 [4,18]. Ponadto stwierdzono [2], że ekspresja TLR1,4 i 6 jest charakterystyczna dla komórek SVF w tkance tłuszczowej oraz dojrzałych adipocytów, zaś ekspresja TLR5,7,8,9, a nawet TLR10, zachodzi na komórkach nabłonkowych.

Dowiedziano, że preadipocyty reagują bardzo szybko na działanie LPS poprzez TLR4, co prowadzi do wydzielania przez nie IL-6 i CCL2, 5, 11, a to czyni odpowiedź prozapalną bardziej zaawansowaną [18]. Ponadto zarejestrowano, że LPS nie tylko aktywuje na adipocytach receptor TLR4, ale także TLR2 [19]. Wykazano, że w czasie różnicowania komórek tłuszczowych, receptory TLR2 i 9, podlegają ekspresji w różnym czasie – i tak TLR2 pojawia się we wczesnej fazie dojrzewania komórek tłuszczowych, zaś TLR9 w późniejszej [18]. U myszy dowiedziano, że ekspresja receptorów TLR, zachodzi nie tylko w preadipocytach, ale także adipocytach i jest zależna jest od leptyny. Natomiast w ludzkich adipocytach główny wpływ na ekspresję TLR2 ma rezystyna. Należy także dodać, że adiponektyna wpływa regulująco na receptory TLR, jako że działa hamująco na nie oraz wzmacnia aktywację NF- κ B, wywołaną LTA, LPS i CpG DNA.

Ostatnio badania wykazały [2], że niektóre ligandy TLR mogą wpływać na wydzielanie IL-6 i rezystyny przez komórki tłuszczowe. Ponadto dowodem udziału i związku tkanki tłuszczowej oraz odporności naturalnej jest fakt [4,15], że przekształcanie się preadipocytów w dojrzałe komórki tkanki tłuszczowej jest podobne do procesów zachodzących podczas dojrzewania makrofagów z monocytów. Stwierdzono również [4], że ponad 30% genów kodujących te dwa typy komórek jest tożsamych, a ich komórkowa charakterystyka jest bardzo podobna, co potwierdza rolę tkanki tłuszczowej jako elementu odporności naturalnej.

Wykazano [8], że w obrębie tkanki tłuszczowej występują dwa typy makrofagów – o fenotypie M1, charakterystyczne dla osób z nadwagą i M2, częściej spotykane u osób z prawidłową masą ciała. Wykazano [8], że makrofagi z populacji M1 powstają na drodze stymulacji cytokinami syntetyzowanymi przez limfocyty Th1, takimi jak np. IFN γ , zaś makrofagi M2 pojawiają się w tej tkance na drodze stymulacji IL-4 i IL-13 wydzielanych przez limfocyty Th2. Ponadto stwierdzona obecność w tkance tłuszczowej limfocytów T (które są w zależności od stanu odżywienia organizmu różnie w niej rozmieszczone), to także dowód roli tej tkanki w odporności. Należy jednak podkreślić, że większą ilość tych komórek wykazano u otyłych ludzi i myszy w tkance tłuszczowej białej [1]. Stwierdzono także [1], że leptyna wzmacnia proliferację i naciek tych limfocytów, zaś BMI jest istotnym czynnikiem dla pojawiania się w tkance tłuszczowej limfocytów – jako że koreluje on bez-

pośrednio z poziomem mRNA receptora CD3, a ten związany jest z chemokina RANTES, odpowiedzialną za włączanie limfocytów T w proces zapalny [1]. Wykazano także [1], że limfocyty Th2 zapobiegają procesom zapalnym związanym z nadmiernym rozrastaniem się tkanki tłuszczowej, zaś limfocyty Treg, wpływają ochronnie na organizm poprzez zahamowanie prozapalnego działania makrofagów, natomiast limfocyty z receptorem CD8+ aktywują makrofagi w tkance tłuszczowej i uczyniają pozapalną kaskadę cytokin. Opisano, że w skupiskach limfoidalnych, związanych z tkanką tłuszczową FALC (FAT-associated lymphoid clusters), występuje wspomniana już wcześniej bardzo ważna subpopulacja limfocytów określanych jako limfocyty NHC lub nTh2, które produkują IL-4, 5, 7, 10 i 13 oraz posiadają receptor c-Kit (*stem-cell receptor*) oraz Sca-1 (*stem cell antigen -1*) – znaczniki charakterystyczne dla progenitorowych komórek NK [20,21]. Komórki te nie mają typowego dla limfocytów T receptora TCR, a ich rola związana jest głównie z odpornością błon śluzowych i odpornością przeciw pasożytniczą [20,21]. Jest to nowość, jako że komórki nTh2, występujące jedynie w tkance tłuszczowej, swoimi funkcjami wpisują się zarówno w mechanizmy odporności naturalnej, jak i nabytej. Odporność nabyta uwarunkowana jest także limfocytami B, głównie subpopulacją komórek B1 [1]. Odpowiedź związana z tymi limfocytami, w stosunku do reakcji związanej z komórkami B2, jest szybsza, a nadto wytworzone przez limfocyty B1 przeciwciała, działają bardziej plejotropowo [1]. Nadto wykazano [1], że limfocyty B1 w tkance tłuszczowej są głównym źródłem IL-10 oraz przeciwciał, np. dla *Streptococcus pneumoniae*. Dowiedziano również [1], że komórki B, mogą w sposób pośredni wpływać na reaktywność układu odpornościowego u osób otyłych, gdyż wykazano, iż mają one wpływ na rozwój procesów miażdżycowych, tak często występujących u osób z nadwagą. Ponadto otyłość u dzieci i myszy warunkowana jest limfocytami B, jako że wykazano, że dysfunkcja w wydzielaniu przeciwciał, usposabia także do takiego stanu [1]. Wykazano [1], że dysfunkcja limfocytów B związana jest z podwyższoną ilością cholesterolu we krwi, który warunkuje zdolności wydzielnicze komórek B.

IV. Zakończenie

Tkanka tłuszczowa, będąca z racji przemian metabolicznych niezbędnym elementem organizmu, jest także istotną składową odporności. Obecnie przyjmuje się, że przebieg wielu procesów odpornościowych, w zakresie odporności naturalnej i nabytej, związany jest ze sprawnym funkcjonowaniem tej tkanki. Wykazano, że głównie adipocytokiny to substancje regulujące działanie UO, choć na stan tego układu wpływają również komórki układu immunologicznego tkanki tłuszczowej, w tym nowo opisane komórki NHC (nTh2). Stąd wydaje się, że obecnie tkankę tłuszczową należy rozpatrywać także jako element, który „poprawia” odporność.

Piśmiennictwo

1. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* 2010; 31: 384-390.
2. Kopp A, Buechler C, Neumeier M, Weigert J, Aslanidis C, Schölmerich J, Schäffler A. Innate immunity and adipocyte function: ligand-specific activation of multiple Toll-like receptors modulates cytokine, adipokine, and chemokine secretion in adipocytes. *Obesity* 2009; 17: 648-656.
3. Niedźwiedzka-Rystwej P, Deptuła W. Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy. *Alergia Astma Immunologia* 2009; 15: 101-105.
4. Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* 2010; 31: 228-235.
5. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2013-H2041.
6. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758.
7. Orlik B, Handzlik G, Olszanecka-Glinianowicz M. Rola adipokina i insulinooporności w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. *Post Hig Med Dośw* 2010; 64: 212-219.
8. Ouchi N, Parker JL, Ligus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85-97.
9. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bioch Biophys Acta* 2005; 1732: 96-102.
10. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randevara H.S. Omentin-1, a novel adipocytokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2008; 57: 801-808.
11. Wölfling B, Buechler C, Weigert J, Neumeier M, Aslanidis C, Schölmerich J, Schäffler A. Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) "cartonectin" on the adipocytic secretion of adipokines. *Obesity* 2008; 16: 1481-1486.
12. Gnacińska M, Małgorzewicz S, Guzek M, Łysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 160-168.
13. Desruisseaux MS, Nagajyothi, Trujillo ME, Tanowitz HB, Scherer PE. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Inf Immun* 2007; 75: 1066-1078.
14. Sirotkin AV, Rafay J, Kotwica J. Leptin controls rabbit ovarian function in vivo and in vitro: possible interrelationships with ghrelin. *Theriogenology* 2009; 72: 765-772.
15. Xie L, Ortega MT, Mora S, Chapes SK. Interactive changes between macrophages and adipocytes. *Clin Vac Immunol* 2010; 17: 651-659.
16. Trzeciak-Rydzek A, Tokarz-Deptuła B, Niedźwiedzka-Rystwej P, Deptuła W. Adipose tissue- component of the immune system. *Centr Europ J Immunol* 2011; 36: 95-99
17. Deptuła W, Tokarz-Deptuła B, Stosik M. *Immunologia dla biologów – wydanie nowe*. Wyd. US Szczecin, Szczecin 2008.
18. Schaffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, Clq/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol* 2007; 28: 393-399.
19. Lin Y, Lee H, Berg AH. The lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 24255-24263.
20. Moro K, Hamada T, Tanebe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Furi H, Koyasu S. Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated C-Kit⁺ Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010; 463: 540-546.
21. Strobel W. The expanding Th2 universe. *Nature* 2010; 463: 434-435.