

ELŻBIETA KOŁACZKOWSKA*

*Zakład Immunobiologii Ewolucyjnej
Instytut Zoologii
Uniwersytet Jagielloński
Ingardena 6, 30-060 Kraków
e-mail: kolac@zuc.iz.uj.edu.pl*

Pamięci Heleny Kołaczkowskiej

ZAPALENIE (OSTRE) JAKO REAKCJA KORZYSTNA DLA ORGANIZMU – HISTORIA BADAŃ A NAJNOWSZE OSIĄGNIĘCIA

W każdym momencie wszystkie żywe organizmy są atakowane przez liczne patogeny, w tym wirusy, bakterie i grzyby. Szacuje się jednak, że na każdy milion patogenów próbujących przeniknąć do wnętrza organizmu tylko stu się to udaje, co jest zasługą istnienia barier mechanicznych takich jak nabłonki i skóra (NEMES i STEINERT 1999). Po wnikięciu do organizmu patogeny mogą dostać się do krwi. Jest to bardzo niebezpieczne,

gdyż prowadzi do rozwoju posocznicy (sepsy), czyli zakażenia ogólnoustrojowego, które jest często śmiertelne (HOWELL i TISHERMAN 2006). Jednak z każdych stu patogenów, które wnikną do organizmu, do krwi przenika tylko jeden – a to zawdzięczamy rozwojowi odpowiedzi zapalnej, jednej z najważniejszych reakcji układu odpornościowego (MAJNO i JORIS 2004, MARCENARO i współaut. 2007).

CO ROZUMIEMY POD POJĘCIEM ZAPALENIA?

Zapalenie to reakcja organizmu na uszkodzenie tkanek bądź zakażenie, czyli wtargnięcie patogenów do organizmu (MAJNO i JORIS 2004, SCOTT i współaut. 2004). Funkcją zapalenia jest dostarczenie do ogniska zapalnego, czyli miejsca infekcji bądź uszkodzenia tkanek, „materiału zapalnego”: płynu (osocza krwi i zawartych w nim białek) oraz komórek układu odpornościowego (leukocytów normalnie krążących we krwi). Z tego względu zapalenie może się rozwinąć tylko w tkankach ukrwionych bądź w takich, które znajdują się w sąsiedztwie naczyń krwionośnych (MAJNO i JORIS 2004).

Co ciekawe zapalenie rozwija się także wtedy, gdy dochodzi do sterylnego uszkodzenia tkanek, czyli gdy powstaniu zmian

nie towarzyszy wnikięciu patogenów, np. po stłuczeniu. Rozwój zapalenia w takiej sytuacji może się wydawać ekstrawagancją organizmu, brakiem oszczędnego „gospodarowania” elementami układu odpornościowego, w tym leukocytami i uwalnianymi przez nie mediatorami, tak jednak nie jest. Najważniejsze jest bowiem natychmiastowe uruchomienie reakcji po uszkodzeniu tkanki na wypadek gdyby towarzyszyło mu także zakażenie. Gdyby bowiem nawet stosunkowo krótki czas został stracony na rozpoznanie czy doszło do zakażenia pozwoliłoby to patogenom na namnożenie się wewnątrz organizmu. Liczba bakterii uważana za krytyczną do wywołania infekcji wynosi ok. 10^5 bakterii na gram tkanki; skoro jeden cykl po-

*Autorka jest stypendystką Funduszu im. Adama Krzyżanowskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego i Fundacji Kulturalnej Rodziny Pruszyńskich w Księstwie Liechtenstein.

działu komórki bakteryjnej wynosi średnio około 20 minut to pojedyncza komórka bakteryjna może osiągnąć tę liczbę już po ok. 6 godzinach (MAJNO i JORIS 2004). Dlatego najważniejsza jest szybka reakcja, nawet gdy nie jest w pełni uzasadniona. Należy ponadto pamiętać, że jedną z funkcji zapalenia jest naprawa uszkodzonej tkanki, a więc rozwój sterylnego zapalenia ma uzasadnienie także z tego powodu. Ponadto trudno sobie wyobrazić na czym miałyby polegać mechanizm rozpoznający czy doszło tylko do uszkodzenia tkanek czy także do infekcji. To trochę tak jak z yeti – jeśli wykryto by chociaż jednego przedstawiciela tego gatunku to można by powiedzieć, że yeti istnieje, ale trudno udowodnić, że yeti nie ma posługując się jako argumentem tym, że się go nie spotkało, bo

przecież mógł umknąć naszym detektorom (w przykładzie z yeti – oczom). W tym miejscu należy także wspomnieć o kontrowersyjnej, ale coraz popularniejszej teorii Poly Matzinger, zgodnie z którą zarówno uszkodzone, jak i umierające komórki własne organizmu wraz z strukturami obecnymi na powierzchni patogenów PAMP (patrz Rozpoznanie czynników zapalnych), działają jak sygnały alarmowe aktywujące układ odpornościowy (MATZINGER 2007). Matzinger nadała obu tym elementom wspólną nazwę wzorce molekularne związane z zagrożeniem (ang. danger-associated molecular patterns). Zgodnie z tą teorią zapalenie mogłoby być więc inicjowane przez uszkodzone na skutek urazu komórki własne organizmu, nawet bez pobudzenia ze strony PAMP (MATZINGER 2007).

HISTORIA BADAŃ NAD ZAPALENIEM

Jak większość przełomowych odkryć w dziedzinie biologii i medycyny, tak i te dotyczące odczynu zapalnego, miały miejsce w XIX i XX w. Jednak samo pojęcie zapalenia znane było już starożytnym Egipcjanom, Greckom i Chińczykom, a najstarszy odnaleziony zapis tego słowa pochodzi z papiirusu datowanego na rok 2700 p.n.e., a jego transliteracja to SH-M-M-T (wymowa w zapisie anglojęzycznym shememet) (MAJNO i JORIS 2004). Jednak pierwszy opis objawów zapalenia i próba zdefiniowania tego zjawiska pochodzi dopiero, albo aż, z pierwszego wieku naszej ery, a jej autorem jest Aulus Cornelius Celsus (ok. 30 p.n.e.–38 n.e.), rzymski naukowiec. Zawarł on w swojej encyklopedii *De Medicina* następujące zdanie: „*Notae vero inflammationis sunt quatuor: rubor et tumor cum calore et dolore*”, czyli „W istocie są cztery objawy zapalenia: zaczerwienienie, opuchlizna z ociepleniem (ciała) i bólem” (ROCHA E SILVA 1994). Wydaje się, że do dzisiaj nie ma lepszej klinicznej definicji odczynu zapalnego, choć nie mówi ona nic o przyczynach i mechanizmach tej reakcji. Żyjący trzy wieki później Galen (właściwie Claudius Galenus; ok. 130–200 n.e.), rzymski lekarz greckiego pochodzenia, dodał jeszcze jedną oznakę zapalenia *functio laesa* – utratę funkcji, która jednak nie jest traktowana na równi z pozostałymi, przede wszystkim ze względu na jej ogólność (RATHER 1971). Galen był też pierwszym, który zauważył, że zapalenie jest reakcją korzystną dla organizmu oraz pomaga w

gojeniu ran, co wyraził stwierdzeniem „*laudable pus*” – chwalebna ropa (SCOTT i współaut. 2004). Opinia ta przetrwała do XVIII w., a podzielał ją m.in. wybitny szkocki anatom i chirurg John Hunter (1728-1793), który zawarł ją w swoim dziele „*Treatise on the Blood, Inflammation and Gunshot Wounds*” (1794; pośmiertnie). Hunter trafnie zauważył, że zapalenia nie powinno się traktować jako choroby, ale jako „dobroczynną operację będącą skutkiem albo przemocy albo choroby” (MAJNO i JORIS 2004). Dziś możemy dopowiedzieć, że przemoc to uszkodzenie tkanek, a choroba to inwazja mikroorganizmów. W XIX w. działały dwie wybitne postaci na polu badań nad reakcją zapalną: Rudolf Virchow (1821–1902) i jego najwybitniejszy uczeń Juliusz Cohnheim (1839–1884). Niemiec Virchow był nie tylko lekarzem i biologiem, ale także antropologiem, patologiem, badaczem prehistorii i popularyzatorem nowej gałęzi medycyny – zdrowia publicznego. Jako jeden z pierwszych dostrzegł komórkowy charakter reakcji zapalnej, słusznie stwierdzając, że białe krwinki odgrywają w nim ważną rolę. Virchow jednak mylnie uważał, że zapalenie jest wynikiem patologicznych podziałów komórek wywołanych przez wyciek substancji odżywczych z naczyń krwionośnych (ROCHA E SILVA 1994). Virchow był jednym z pierwszych badaczy, którzy w pełni docenili mikroskop, który dotychczas uważany był głównie za ciekawostkę, a nie kluczowe narzędzie w zdobywaniu wiedzy. To właśnie w oparciu

o obserwacje mikroskopowe opublikował dzieło swojego życia „Die Cellularpathologie” (Patologia Komórkowa 1859), a także stwierdził, że ropa zawiera także *corpuscule* (ciałka; dziś: leukocyty zapalne), które są podobne do białych ciałek krwi (SCOTT i współaut. 2004). Uważał jednak, że brak dowodów, iż komórki obecne w ropie to leukocyty, które napłynęły z krwi. Zapewne gdyby żył w czasach internetu łatwiej byłoby mu znaleźć, i poznać, wcześniejsze publikacje Francuza Henri Dutrocheta (1824) i Anglika Augustusa Wallera (1846). Wykazali oni, że leukocyty opuszczają naczynia krwionośne (Dutrochet), a komórki zawarte w ropie pochodzą z komórek perforujących (dziurawiących) naczyń kapilarnych (Waller) (MAJNO i JORIS 2004). Choć to ostatnie zdanie może brzmieć dziś nieco nieudolnie rozumiemy, że chodziło tu o zjawisko diapedezy, czyli opuszczania przez leukocyty naczyń krwionośnych. Prace te pozostały jednak przez dłuższy czas nieznanne Virchowowi, a ponownego odkrycia opisanych przez Dutrocheta i Wallera zjawisk dokonał Juliusz Cohnheim, któremu przypisuje się, w związku z powyższym trochę niesłusznie, odkrycie diapedezy. Jednak badania Cohnheima wyjaśniły wiele mechanizmów tego zjawiska, a sam autor zacytował ostatecznie pracę Wallera, którą w ostatniej chwili podsunął mu sam Virchow, w „Ueber Entzündung und Eiterung” (O zapaleniu i sepsie) (COHNHEIM 1867). Dzieło to należy uznać za pierwszy w pełni naukowy i obszerny opis reakcji zapalnej i jej mechanizmów, a jedno z najważniejszych stwierdzeń w niej zawartych mówi, że „wszystkie komórki (leukocyty) przychodzą z krwi a w związku z tym... ze szpiku kostnego” (COHNHEIM 1867). Jak obecnie wiemy, jest to zdanie w pełni prawdziwe; szpik kostny jest nie tylko miejscem powstawania (a w większości przypadków także dojrzewania) leukocytów, ale także największym samoodnawiającym się organem zdolnym do wytwarzania komórek pluripotencjalnych (ANVERSA i współaut. 2004). Ciekawy jest model badawczy jaki wykorzystał Cohnheim w swoich studiach nad diapedezą, będący równocześnie dowodem na to, że badania na różnych grupach zwierząt, niekoniecznie ssakach, również mogą przyczyniać się do poznania zjawisk biologiczno-medycznych, dostarczając równocześnie dowodu na uniwersalizm wielu procesów i ich mechanizmów. Juliusz Cohnheim, godny uczeń swego mistrza, prowadził liczne obserwacje mikroskopowe, w tym obserwacje rozpiętego

języka żywej żaby. Aby zrozumieć genezę takich obserwacji należy przypomnieć, że grubość preparatów, do których mamy obecnie dostęp była nieosiągalna w XIX w., dlatego też badacze byli niejako skazani na użycie w miarę cienkiej, przezroczystej i żywej tkanki. To ostatnie rozwiązywało problem przechowywania tkanki, którą dziś po prostu utrwalilibyśmy. Należy także wspomnieć, że to właśnie Cohnheimowi zawdzięczamy pierwsze próby zamrażania świeżych preparatów do dalszych obserwacji, w tym mikroskopowych (MAJNO i JORIS 2004). Właśnie „skazaniu” obserwatora na obserwację języka żaby zawdzięczamy odkrycie Cohnheima; gdyby bowiem tkanka nie była żywa i przezroczysta nie mógłby go dokonać. Pewnego dnia Cohnheim zaobserwował, że w miejscu, w którym doszło do podrażnienia tkanki języka (na skutek długotrwałej, niefizjologicznej ekspozycji) tętniczki rozszerzyły się i napłynęło do nich więcej krwi. Początkowo przepływ krwi w tych naczyniach był zwiększony, a potem uległ zwolnieniu, w końcu białe ciała opuściły naczynia i „przeszły” do tkanki, czemu towarzyszył także wysięk osocza z naczyń (COHNHEIM 1867). Jest to pierwszy, całkowicie poprawny opis sekwencji zdarzeń prowadzących do rozwoju zapalenia. Obserwacja ta umożliwiła Cohnheimowi biologiczny opis objawów zapalenia – zaczerwienienie i lokalne zwiększenie temperatury jako wynik zwiększonego przepływu krwi, opuchlizna jako konsekwencja nagromadzenia w tkance komórek i osocza, a w konsekwencji ból (COHNHEIM 1867, MAJNO i JORIS 2004). To ostatnie niekoniecznie jest prawdą, ale zjawisko bólu towarzyszącego zapaleniu zostanie omówione później. Pomimo dokonania przełomowych obserwacji dotyczących reakcji zapalnej i ich opisu, Cohnheim powiełał jednak mylną teorię Virchowa o patologicznym charakterze zapalenia uważając, że ciała (komórki) krwi przyczyniają się do rozwoju infekcji, a wtórnie do uszkodzenia naczyń krwionośnych (MAJNO i JORIS 2004). Ostatecznie pogląd ten został obalony przez wybitnego rosyjskiego uczonego Ilję Iljicza Miecznikowa (znanego także jako Elie Metchnikoff, 1845–1916), który uważany jest za ojca Immunologii Komórkowej (SILVERSTEIN 2003). Wydarzenia historyczne rozgrywane się w jego rodzinnym kraju przyczyniły się do przeprowadzki na Sycylię (Mesyna), gdzie Morze Śródziemnomorskie dostarczało mu licznych obiektów obserwacji biologicznych. I tak badaniom Miecznikowa nad losem zia-

ren karminu (czerwieni koszenilowej) wprowadzanych do mezodermy przezroczystych bezkręgowców zawdzięczamy m.in. odkrycie zjawiska fagocytozy (ROCHA E SILVA 1994). Z kolei, podstawy jego teorii o komórkowym charakterze zapalenia dały legendarne już badania na larwach rozgwiazd (gromada Asteroidea), w których przezroczyste organizmy wbijał kolce róży, a po kilku godzinach obserwował gromadzenie się wokół kolca licznych komórek (MAJNO i JORIS 2004). Obserwacja ta udawała, że inwazji obcego obiektu towarzyszy przemieszczanie się w jego kierunku komórek zaatakowanego organizmu. Celem tej wędrówki wydawała się fagocytoza i zniszczenie intruza, ale trzeba to jeszcze było udowodnić. Udało się to Miecznikowowi w serii eksperymentów na rozwielitce (rodzaj *Daphnia*). Zwierzę to charakteryzuje się bardzo prostą budową ciała; pomiędzy powłokami ciała, a jelitem znajduje się wtórna jama ciała (celoma) wypełniona płynem. Miecznikow zauważył, że niekiedy z jelita dafnii przedostają się do celomy mikroorganizmy, które nazwał *Monospora magna* (od gatunku *Daphnia magna*), które powodują śmierć rozwielitki. Czasami jednak *Monospora* zostaje otoczona przez ruchome komórki obecne w jamie ciała, które ją pochłaniają, a dafnia przeżywa (MAJNO i JORIS 2004). Te obserwacje ostatecznie ukształtowały teorię Miecznikowa, który pozostając pod wrażeniem prac Cohnheima zapisał: „celem zapalenia jest dostarczenie fagocytów do uszkodzonej tkanki”. Samo zapalenie uznał Miecznikow za reakcję obronną organizmu, „kierowaną” przez zmiany naczyniowe, które same w sobie nie są zjawiskiem patologicznym (MAJNO i JORIS 2004, SCOTT i współaut. 2004). Wkrótce po ogłoszeniu swojej teorii spotkał się z jej krytyką ze strony Virchowa, ale na szczęście nie obaliło to wiary Miecznikowa w słuszność jego własnej teorii. Efektu tego nie osiągnął także inny badacz, prowadzący w tym samym czasie badania w Niemczech, Paul Ehrlich (1854–1915) (SILVERSTEIN 2003). Ehrlich był zwolennikiem teorii, że celem reakcji zapalnej jest dostarczenie do ogniska zapalnego przeciwciał, nie komórek (ROCHA E SILVA 1994). Odkryte w 1890 r. przez Emila Adolfa von Behringa i Shibasaburo Kitasato przeciwciała świeciły bowiem wtedy zasłużonym blaskiem na firmamencie medycyny, a ich odkrywcy stworzyli następnie pierwsze surowice przeciwbłonicze i przeciwężcowe (Nobel dla Behringa w 1901 r.) (MAJNO i JORIS 2004). Spór o prawdziwość

teorii komórkowej i humoralnej pomiędzy Miecznikowem i Ehrlichem był długi i głośny, ale skończył się sprawiedliwie – obaj badacze mieli rację. Zapalenie ma bowiem dwójką naturę, komórkową, z udziałem leukocytów, i humoralną, w której uczestniczą przeciwciała: komórki i płyn (osocze). Rozwiązanie sporu przypieczętowała oficjalnie Nagroda Nobla, którą naukowcy podzielili się w 1908 roku. Opisał fagocytozę, Miecznikow kontynuował badania nad fagocytami, wśród których wyróżnił i opisał makrofagi, najprawdopodobniej najstarsze ewolucyjnie spośród leukocytów (MAJNO i JORIS 2004). Wysunął nawet teorię o istnieniu całego systemu makrofagów w organizmie, która została potwierdzona w XX w. przez Ludwiga Aschoffa (1866–1942). Zdefiniował on układ śródbłonkowo-siateczkowy (ang. reticuloendothelial system, RES), zwany też układem fagocytów jednojądrzastych (ang. mononuclear phagocyte system, MPS), jako system fagocytów zlokalizowanych w organizmie w różnych narządach. Zadaniem tego układu jest wyłapywanie obcych ciał, które wnikną do organizmu (ASCHOFF 1924). Część odkryć dokonanych w XX w. wcale nie łączyła się z zastosowaniem nowoczesnej aparatury; Brytyczyk Sir Thomas Lewis (1881–1945) dokonał odkrycia tzw. potrójnej reakcji (ang. triple response), co doprowadziło później także do odkrycia histaminy, jednego z najpotężniejszych czynników wazoaktywnych, przy pomocy... linijki. Mocne przeciągnięcie linijką po skórze powoduje bowiem: (1) w ciągu kilku sekund pojawienie się czerwonej linii, (2) w ciągu 15-30 sekund pojawienie się dookoła czerwonej linii zaczerwienienia, które może mieć promień nawet kilku centymetrów, (3) a po 1-3 minutach w miejscu czerwonej linii, która traci zabarwienie, powstaje przejściowa opuchlizna (LEWIS 1927). Sekwencja ta jest spowodowana degranulacją mastocytów i uwolnieniem z nich m.in. histaminy, co prowadzi do rozszerzenia lokalnych naczyń krwionośnych (czerwona linia w 1 i 2). Następnie histamina zwiększa ich przepuszczalność i powoduje wysięk osocza z naczyń (opuchlizna w 3). Jednak zaczerwienienie wzdłuż linii jest spowodowane podrażnieniem lokalnych zakończeń nerwowych, które przekazują sygnał do innych zakończeń znajdujących się w promieniu kilku centymetrów, stymulując je do uwolnienia substancji P i/lub ATP do tętniczek. To z kolei powoduje degranulację znajdujących się w pobliżu mastocytów (MAJNO i JORIS 2004).

Doświadczenie to wykazało jeszcze jeden bardzo ważny aspekt zapalenia – jest ono sterowane przez zmiany naczyniowe spowodowane nie tylko wydzielaniem różnych substancji chemicznych, ale także stymulacją lokalnych zakończeń nerwowych (SCOTT i współaut. 2004). Był to pierwszy fizjologiczny opis reakcji zapalnej, z kolei jej opis biochemiczny zawdzięczamy Brazylijczykowi Mauricio Rocha e Silva (1910–1983) (SCOTT i współaut. 2004). Odkrył on kolejny czynnik wazoaktywny i indukujący ból – bradykininę (1978), a także zdefiniował pojęcie mediatora (przekaznika) zapalenia. Substancja taka musi spełniać następujące warunki: (i) występować w takim stężeniu w tkance, które może wytłumaczyć dany efekt/objaw, (ii) być wydzielana przez endogenne źródło komórkowe wywołujące daną odpowiedź, (iii) działać tak samo we wszystkich organizmach, w których występuje dane zjawisko, (iv) być niszczone lokalnie bądź ogólnoustrojowo, aby nie wywołać efektów niepożądanych, (v) być blokowana (bezpośrednio lub pośrednio) przez inhibitory zapalenia (ROCHA E SI-

LVA 1994, SCOTT i współaut. 2004). Dziś dotalibyśmy jeszcze, że mediatory wywołują określony efekt wiążąc się ze specyficznymi receptorami obecnymi na komórkach docelowych (WULFING i współaut. 2002). Rocha e Silva wykazał, że zapalenie jest zjawiskiem koordynowanym przez wiele czynników (ang. multi-mediated phenomenon), w którym krytyczną rolę odgrywają mediatory zapalenia, które „przychodzą i odchodzą w odpowiednim czasie... zwiększając przepuszczalność naczyniową, przyciągając leukocyty, generując ból, opuchliznę i martwicę” (SCOTT i współaut. 2004).

Wszystkie powyższe teorie, obserwacje, a przede wszystkim badania ukształtowały ostatecznie pogląd na reakcję zapalną i jej mechanizmy. Należy także podkreślić, że większość z nich dotyczy tzw. ostrego odczynu zapalnego, który jest reakcją krótkotrwałą (trwającą zazwyczaj kilka dni), podczas gdy w trakcie zapalenia przewlekłego uruchamiane są dodatkowe mechanizmy, co zostanie omówione w ostatnim rozdziale.

ETAPY ZAPALENIA – OBECNY STAN WIEDZY

Bez względu na lokalizację uszkodzenia tkanek i/lub zakażenia reakcja zapalna przebiega według tego samego schematu, który możemy podzielić na kilka etapów.

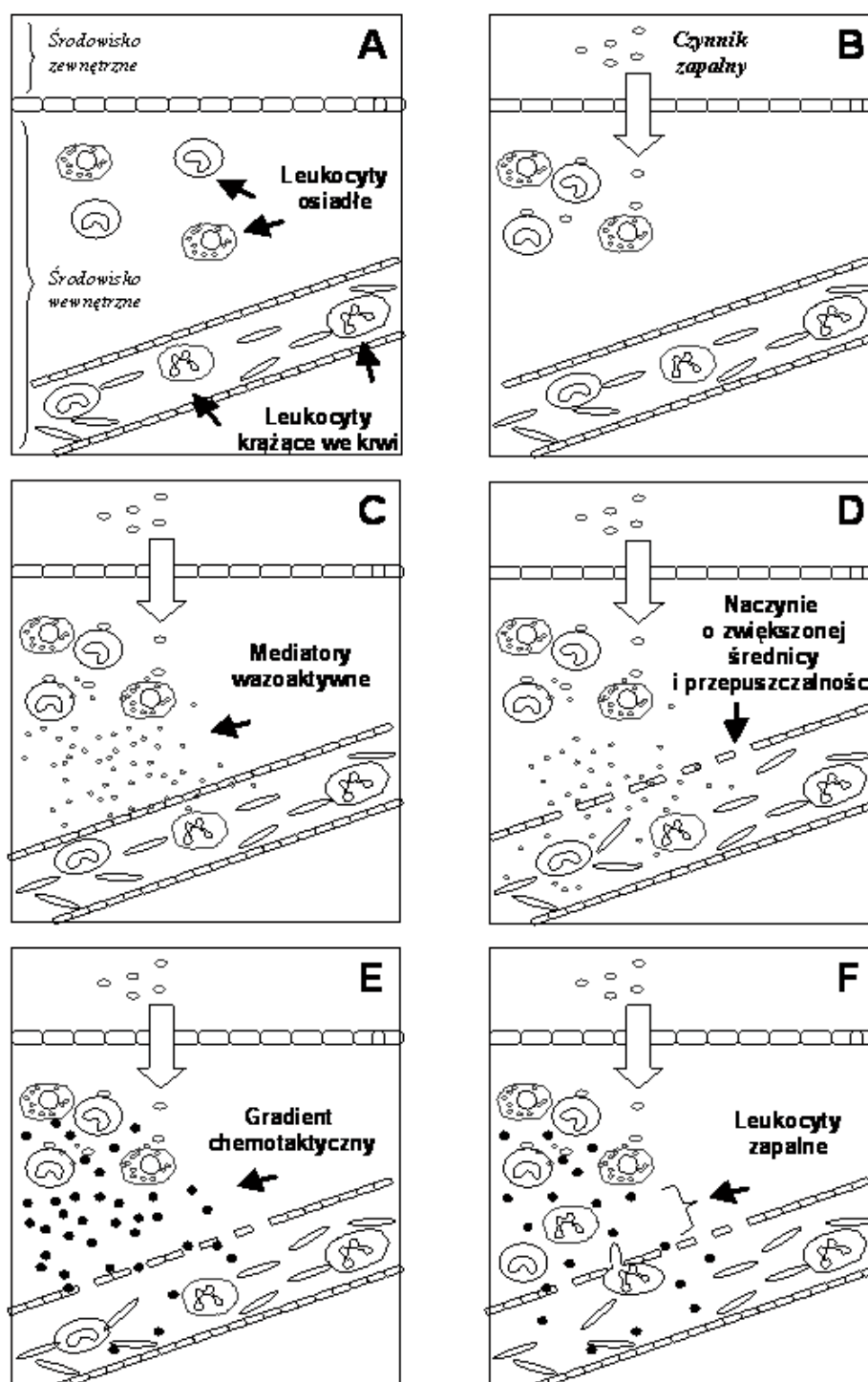
ROZPOZNANIE CZYNNIKÓW ZAPALNYCH

Po wnikięciu do organizmu patogeny zostają prawie natychmiast rozpoznane przez leukocyty osiadłe (tkankowe) – makrofagi i mastocyty – obecne w wielu tkankach będących w bezpośrednim kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym, takich jak skóra i błona śluzowa, oraz w jamach ciała, w tym w jamie otrzewnej i opłucnej (Ryc. 1A, B) (SALMON i współaut. 1994). Rozpoznanie przez komórki osiadłe oraz pozostałe leukocyty uczestniczące w odpowiedzi wrodzonej jest oparte na odczytaniu tzw. wzorców molekularnych związanych z patogenami (ang. pathogen associated molecular patterns, PAMP), czyli konserwatywnych ewolucyjnie struktur występujących na powierzchni patogenów (SAITO i GALE 2007). Z jednej strony ich utrata byłaby letalna dla patogenów, a z drugiej, struktury te nie występują na komórkach kręgowców (INGLE i współaut. 2006). Do PAMP zaliczamy między innymi lipopolisacharyd (LPS), będący składnikiem ściany komórkowej bakterii

gram ujemnych, bakteryjne DNA zawierające niemetylowane sekwencje CpG, dwuniciowe RNA wirusów, a także mannany, budujące ścianę komórkową drożdży, obecne także w zymosanie (GOŁĄB i współaut. 2002). Struktury te są rozpoznawane przez tzw. receptory rozpoznające wzorce (ang. pattern recognition receptors, PRR) znajdujące się na powierzchni komórek fagocytujących, a zaliczamy do nich m.in. białko wiążące mannozę czy receptory TLR (ang. Toll-like receptors) (BROAD i współaut. 2006). Ten typ rozpoznania opiera się więc na rozpoznaniu patogenów na podstawie ich charakterystycznych cech ogólnych (np. typu powierzchni), podczas gdy rozpoznanie przez limfocyty opiera się na rozpoznaniu konkretnej sekwencji białek tworzących dany peptydy/białko, do których receptory tych komórek pasują jak „klucz do zamka” (OCHOA i MAKARENKOVA 2005, MIZOGUCHI i BHAN 2006).

LOKALNE ZWIĘKSZENIE PRZEPUSZCZALNOŚCI NACZYNIOWEJ

Pobudzone leukocyty tkankowe, mastocyty i makrofagi, zaczynają produkcję mediatorów zapalenia w charakterystycznej sekwencji. W pierwszej kolejności są to mediatory



Ryc. 1. Zmiany w lokalnych naczyniach krwionośnych w miejscu infekcji/uszkodzenia tkanki prowadzące do rozwoju reakcji zapalnej.

A – stan fizjologiczny; w wielu tkankach obecne są leukocyty osiadłe: mastocyty i makrofagi, B – wniknięcie czynnika zapalnego (patogenu) do organizmu, C – wydzielanie przez leukocyty osiadłe czynników aktywnych naczyniowo (wazoaktywnych), D – zwiększenie średnicy naczyń krwionośnych oraz powstanie porów pomiędzy komórkami śródbłonnka naczyń pod wpływem czynników wazoaktywnych, E – wydzielanie przez leukocyty osiadłe czynników chemotaktycznych, tworzących gradient chemotaktyczny, oddziałujących na śródbłonek lokalnych naczyń krwionośnych, F – napływ leukocytów zapalnych, kolejno neutrofilii i makrofagów.

wazoaktywne, a następnie chemoatraktanty (Ryc. 1C-E) (KOLACZKOWSKA 2002, KOLACZKOWSKA i współaut. 2002). Mediatorzy wazoaktywne, czyli czynniki aktywne naczyniowo, oddziałują na śródbłonek lokalnych naczyń krwionośnych powodując skurcze mięśniówki naczyń, zwiększenie odstępów pomiędzy komórkami śródbłonna, a tym samym zwiększenie średnicy naczyń krwionośnych i ich przepuszczalności (Ryc. 1C, D) (MAJNO i JORIS 2004). Przy czym dany mediator może powodować jeden lub kilka z powyższych efektów. Do mediatorów wazoaktywnych zaliczamy aminy biogenne (histaminę i serotoninę), mediatorzy lipidowe (prostaglandyny i leukotrieny, zwłaszcza leukotrieny cysteinowe), czynnik aktywujący płytki krwi (ang. platelet activating factor, PAF), ale także niektóre cytokiny (TNF- α i IL-1), które jednak powodują tzw. opóźniony wzrost przepuszczalności (KOLACZKOWSKA 2002, PETERS-GOLDEN i współaut. 2005). Pod względem fizycznym w naczyniach zaburzona zostaje równowaga ciśnień. W stanie fizjologicznym na ściany naczyń krwionośnych działa od środka wysokie ciśnienie hydrostatyczne wypychające osocze na zewnątrz naczynia, ale równocześnie oddziałuje na nie duże ciśnienie osmotyczne, które wynika z obecności w osoczu licznych białek (np. albumin), co utrzymuje płyn wewnątrz naczynia (MAJNO i JORIS 2004). W trakcie reakcji zapalnej ciśnienie osmotyczne spada na skutek zwiększonej przepuszczalności ścian naczynia, powodując ucieczkę białek osocza na zewnątrz, a co za tym idzie następuje wzrost ciśnienia hydrostatycznego. Wyсіk osocza poza naczynia spełnia ważną rolę w inicjowaniu dalszych etapów reakcji zapalnej, gdyż wiele z zawartych w nim białek bierze udział w rozwoju odpowiedzi immunologicznej (KOLACZKOWSKA 2002). Są wśród nich przeciwciała wytworzone w czasie poprzednich infekcji, które mogą neutralizować patogeny lub wydzielane przez nie toksyny, a także opsonizować patogeny wyznaczając je jako cel do fagocytozy. Ponadto w osoczu znajdują się białka dopełniacza, zarówno te o charakterze opsonin, jak i chemoatraktantów; zwłaszcza te ostatnie są ważne dla zainicjowania następnego etapu zapalenia, jakim jest „zwabienie” do ogniska zapalnego leukocytów zapalnych (GOŁĄB i współaut. 2002).

DIAPEDEZA I CHEMOTAKSJA LEUKOCYTÓW ZAPALNYCH

Leukocyty osiadłe „przełączają” się następnie z produkcji mediatorów wazoaktyw-

nych na wytwarzanie cytokin prozapalnych (kolejno: TNF- α , IL-1 β i IL-6) oraz chemokin np. IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3), które wraz z innymi chemoatraktantami (np. formylowanymi peptydami bakteryjnymi) mają za zadanie sprowadzić/naprowadzić do ogniska zapalnego leukocyty (Ryc. 1E) (MULLER 2003, CHARO i RANSOHOFF 2006). TNF- α i histamina uwalniane przez osiadłe leukocyty wnikają do lokalnych naczyń krwionośnych, gdzie indukują ekspresję cząsteczek adhezyjnych – selektyn, na komórkach śródbłonna (TEDDER i współaut. 1995). Śródbłonkowe selektyny (konstytutywna P i indukowalna E) oraz selektyny L stale obecne na powierzchni leukocytów oddziałują ze swoimi ligandami (glikoproteinami i glikolipidami) znajdującymi się, odpowiednio, na leukocytach i śródbłonku, co prowadzi do spowolnienia przepływu leukocytów wraz ze strumieniem krwi (etap ten nazywamy „toczeniem się”). Dzięki spowolnieniu leukocytów chemokiny mają możliwość wejścia z nimi w kontakt (HORUK 2007). Warto w tym miejscu przypomnieć, że komórki te są wyposażone w selektywne receptory dla chemokin (CHARO i RANSOHOFF 2006). Interakcja chemokina-receptor indukuje takie zmiany konformacyjne kolejnej grupy cząsteczek adhezyjnych obecnych na powierzchni leukocytów – integryn (np. LFA 1 i VLA 1), które umożliwiają im wiązanie się ze swoistymi, znajdującymi się na śródbłonku, ligandami – cząsteczkami immunoglobulinopodobnymi (odpowiednio, ICAM 1 i VCAM 1) (MULLER 2003). Prowadzi to do całkowitego zatrzymania komórki – „ściślej adhezji”, która umożliwia przebudowę cytoszkieletu przygotowując leukocyt do przemieszczania się pomiędzy komórkami śródbłonna. Ten ostatni etap – „transmigracja” – wymaga zaangażowania kolejnej grupy cząsteczek adhezyjnych, PECAM (ang. platelet endothelial cell adhesion molecule) (GOŁĄB i współaut. 2002, MULLER 2003). W trakcie tego procesu leukocyt natrafia jednak na barierę, jaką stanowi błona podstawna ograniczająca ścianę naczynia. Jej pokonanie nie jest możliwe bez zniszczenia pewnego fragmentu przez enzymy należące głównie do rodziny metaloproteinaz (MMP), np. MMP-9 (OPDENAKKER i współaut. 2001). Cały proces wynaczyniania leukocytów nazywamy diapedezą, podczas gdy następująca po niej chemotaksja jest ukierunkowaną migracją leukocytów do ogniska zapalnego. Również ten ostatni proces wymaga aktywności enzymów degradujących (w tym licznych MMP), gdyż leukocyty

wędrują poprzez macierz zewnątrzkomórkową wypełniającą przestrzeń pomiędzy narządami i tkankami (OPDENAKKER i współaut. 2001, KOŁACZKOWSKA i współaut. 2006). Poza naczyniami czynniki chemotaktyczne formują gradient chemotaktyczny, którego największe stężenie znajduje się w ognisku zapalnym, a wzrastające stężenie jest drogowskazem dla leukocytów napływających z krwi (Ryc. 1E) (CHARO i RANSOHOFF 2006).

Pierwszymi leukocytami zapalnymi napływającymi do ogniska zapalnego są neutrofile, głównie wskutek wydzielania IL-8/CXCL8 (u ludzi; u myszy jej analogiem jest m.in. chemokina KC) i leukotrienu B₄ (LTB₄) (Ryc. 1F) (MAJNO i JORIS 2004, CHARO i RANSOHOFF 2006). Ich źródłem komórkowym są leukocyty osiadłe, ale także same neutrofile, które po dotarciu do ogniska zapalnego stymulują w ten sposób inne komórki dotychczas krążące we krwi. W drugiej fali do ogniska zapalnego napływają monocyty/makrofagi zapalne odbierając sygnał, jakim są takie chemokiny jak MCP-1/CCL2 (ang. monocyte chemoattractant protein) czy MIP-1α/CCL3 (ang. macrophage inflammatory protein) (AJUEBOR i współaut. 1998, 1999) (Ryc. 1F).

ELIMINACJA CZYNNIKA ZAPALNEGO

Po tym jak leukocyty dotrą już do miejsca infekcji dochodzi do eliminacji patogenu poprzez aktywację tlenowych i beztlenowych mechanizmów zabijania (NAGATA 2005). Eliminacja patogenów przez fagocyty rozpoczyna się od pochłonięcia antygenów po ich rozpoznaniu przez receptory PRR. Następuje otoczenie obcej komórki przez wypustki cytoplazmatyczne fagocytu i zamknięcie ciała obcego w wakuoli zwanej fagosomem. Do fagosomu dołączają się lizosomy pierwotne – ziarnistości zawierające enzymy lityczne, tworząc fagolizosom (GOŁĄB i współaut. 2002). W fagolizosomie uruchomione zostają dwa mechanizmy służące zabiciu patogenu. Jeden z mechanizmów jest reakcją zależną od tlenu i dlatego jest nazywany wybuchem tlenowym, a w jej trakcie powstają reaktywne związki tlenu, do których zaliczamy anion ponadtlenkowy (O₂⁻), nadtlenek wodoru (H₂O₂), rodnik hydroksylowy (OH) oraz tlen singletowy (¹O₂) (NAGATA 2005, FIALKOW i współaut. 2007). Drugi mechanizm jest niezależny od tlenu i jest związany głównie z aktywnością enzymatyczną (np. lizosomu), ale udział w nim biorą także białka nieenzymatyczne o silnym działaniu bakteriobójczym, takie jak katepsyna G, defensyny czy laktofe-

ryna (BROGDEN i współaut. 2003). Ta ostatnia wiążąc jony żelaza uniemożliwia namnażanie się bakterii (LEGRAND i współaut. 2005). Jeżeli dochodzi do zaangażowania limfocytów w odpowiedź zapalną to limfocyty Tc mają zdolność do bezpośredniego zabicia patogenu poprzez wydzielanie substancji cytotoksycznych (perforyn i granzymów) lub wywołanie apoptozy, czyli programowanej śmierci, poprzez połączenie się np. receptorów Fas z ich ligandami (OCHOA i MAKARENKOVA 2005).

WYCISZENIE REAKCJI ZAPALNEJ

Jeśli patogen nie zostanie usunięty to zapalenie może przejść w stan przewlekły (chroniczny), ale w większości przypadków po usunięciu czynnika zapalnego odczyn zapalny zostaje wygaszony przy pomocy odpowiednich mediatorów przeciwzapalnych (KOJ 1998). Wyciszenie reakcji zapalnej jest ważne w związku z tym iż towarzyszą jej procesy niepożądane bądź niebezpieczne np. powstawanie wolnych rodników tlenowych (SERHAN i SAVILL 2005). W procesie tym uczestniczą cytokiny przeciwzapalne (np. IL-6, IL-10, TGF-β) wpływające m.in. na zahamowanie ekspresji czynnika jądrowego PPAR-γ. Czynniki te indukują produkcję cytokin prozapalnych oraz tlenu azotu (YOSHIMURA i współaut. 2003). Ponadto w organizmie produkowane są rozpuszczalne receptory dla niektórych cytokin (np. sTNFR), autoprzeciwciała (np. anty-IL-1), białka wiążące się z receptorami dla cytokin, ale blokujące przekazywanie sygnału do wnętrza komórki (np. IL-1Ra, antagonist receptoru dla IL-1) oraz naturalne inhibitory (np. TIMPs hamujące aktywność metaloproteinazy) (FERNANDEZ-BOTRAN 2000, HAN i ULEVITCH 2005). Leukocyty, głównie neutrofile, które zakończyły już swoje zadanie w ognisku zapalnym giną śmiercią apoptotyczną (SAVILL 1997, MARSHALL i współaut. 2007).

GOJENIE RAN

Jeżeli zapaleniu towarzyszyło uszkodzenie tkanek to po wyeliminowaniu czynnika indukującego ten proces dochodzi do ich gojenia (EMING i współaut. 2007). Proces ten składa się z kilku etapów, które mogą trwać nawet kilka lat. Pierwsza faza gojenia się to samo zapalenie (w formie ostrej trwające zazwyczaj 2–5 dni), czyli eliminacja przyczyny zapalenia, po której następuje faza proliferacyjna trwająca od drugiego dnia zapalenia do ok. 3 tygodni (CHODOROWSKA i ROGUS-SKORUPSKA 2004). W jej trakcie dochodzi do granulacji, czyli odkładania kolagenu przez fibroblasty

oraz tworzenia nowych kapilar w uszkodzonej tkance. W tym czasie brzegi rany zbliżają się do siebie, dochodzi do proliferacji komórek nabłonka i ich przemieszczania się (do 3 cm w stosunku do pierwotnej lokalizacji) w celu zamknięcia rany (MAJNO i JORIS 2004). Ostatnia faza trwa od około 3 tygodni, nawet do 2 lat, a w jej trakcie w bliźnie

odkładany jest nowy kolagen w celu wzmocnienia jej struktury. Nowa tkanka nigdy nie posiada jednak wytrzymałości tkanki przed zranieniem (maksymalnie do 80% stanu wyjściowego) (CHODOROWSKA i ROGUS-SKORUPSKA 2004).

OBJAWY ZAPALENIA – CZY WSZYSTKO JEST JUŻ JASNE?

Obecnie każdy student medycyny, bez względu na położenie geograficzne jego uczelni, wymieni cztery główne objawy zapalenia, które opisał już Celsus na początku naszej ery, a które po raz pierwszy biologicznie wyjaśnił Cohnheim (ROCHA E SILVA 1994). Jakże są jednak szczegółowe przyczyny objawów zapalenia w świetle najnowszej wiedzy? Większość z nich związana jest ze zwiększonym napływem krwi do naczyń zlokalizowanych w tkance, w której toczy się odczyn zapalny. Istnieją trzy powody, dla których w naczyniach zlokalizowanych w ognisku zapalnym znajduje się więcej krwi niż normalnie: (1) napływ krwi jest zwiększony, (2) odpływ krwi jest spowolniony, (3) sieć naczyń kapilarnych, w warunkach fizjologicznych w znacznym stopniu niewypełnionych krwią, prawie całkowicie się nią wypełnia (MAJNO i JORIS 2004). Zjawisko (1) jest wynikiem rozszerzenia się lokalnych naczyń krwionośnych (żyłek) w wyniku oddziaływania na ich śródbłonek mediatorów wazoaktywnych, a także najprawdopodobniej impulsów nerwowych. Powoduje to, że w żyłkach znajdujących się za nimi (zgodnie z kierunkiem przepływu) strumień krwi przyspiesza (nawet 10-krotnie) i wzrasta ciśnienie w naczyniach kapilarnych, a to prowadzi do ich wypełnienia krwią (3). Następnie dochodzi do zwiększenia się przepuszczalności naczyń na skutek powstania mikroskopijnych przestrzeni pomiędzy komórkami śródbłonna (o średnicy 1–2 μm) w wyniku skurczu sąsiadujących komórek (JORIS i współaut. 1987). Ucieczka osocza z naczyń powoduje, że w naczyniach znajdują się teraz głównie erytrocyty (w warunkach fizjologicznych komórki krwi stanowią 44% całkowitej objętości krwi, a reszta to osocze). Stawiają one większy opór napływającemu strumieniowi krwi, między innymi ze względu na swój cylindryczny kształt (MAJNO i JORIS 2004). To z kolei zwiększa ciśnienie w naczyniach znajdujących się powyżej (pod prąd krwi) powodując rozszerzenie się ich światła, co prowa-

dzi do spowolnienia przepływu krwi przez naczynia znajdujące się w ognisku zapalnym (2; porównaj obserwacje Cohnheima). Zjawisko to powstaje nie tylko w wyniku działania histaminy i innych mediatorów wazoaktywnych, ale także w wyniku pobudzenia lokalnych zakończeń nerwowych (porównaj „potrójna reakcja”) (BELVISI 2003). Efektem wypełnienia kapilar (3) i zwolnionego odpływu krwi (2) jest zaczerwienienie (*rubor*), a podobny mechanizm powoduje także rumienienie się. Zaczerwienienie towarzyszy praktycznie każdemu zapaleniu, nawet narządów wewnętrznych, ale znaczenie powstawania zaczerwienienia nie jest jasne (MAJNO i JORIS 2004). Należy jednak podkreślić, że jego niekwestionowane zalety to zwiększony napływ krwi, który oznacza dostarczenie większej ilości „materiału obronnego” i prowadzi do powstania wysięku oraz wolniejszy odpływ krwi, który pozwala na efektywniejsze pozyskanie transportowanego przez erytrocyty tlenu. Z kolei zwiększony napływ krwi (1) połączony z wypełnianiem się sieci kapilar (3) powoduje ocieplenie miejsca, w którym toczy się odczyn zapalny (*calore*). Nie należy mylić tego zjawiska z gorączką, która jest reakcją ogólnoustrojową, rozwijającą się w wyniku działania cytokin, a będącą konsekwencją zmian w ośrodku termoregulacji w podwzgórzcu (ROTH i współaut. 2006). Ocieplenie dotyczy jednak tylko skóry, która jest normalnie chłodna, a jej zwiększona temperatura nie może przekroczyć temperatury krwi. Temperatura organów wewnętrznych, w których toczy się zapalenie nie może się podnieść, bo one już mają maksymalną temperaturę. Wzrost ciepłoty skóry może mieć na celu zwiększenie ruchliwości leukocytów, które w wyższych temperaturach poruszają się szybciej, ale nie zostało to jednoznacznie potwierdzone (MAJNO i JORIS 2004). Ból (*dolore*) towarzyszący zapaleniu powstaje na skutek stymulacji lokalnych zakończeń nerwowych przez mediatory zapalenia, głów-

nie bradykininę, czy uwrażliwiające na jej działanie prostaglandyny (WANG i współaut. 2006). Teoretycznie ból może też być wynikiem opuchnięcia tkanki, ale nie ma na to dowodów empirycznych, a wręcz wykazano, że opuchlizna niezwiązana z reakcją zapalną nie wywołuje bólu (MAJNO i JORIS 2004). Warto także zaznaczyć, że reakcja bólowa nie musi towarzyszyć zapaleniu; np. zapalenie płuc staje się bolesne dopiero wtedy, kiedy obejmie także błonę surowiczą (wynika to z różnic unerwienia tych tkanek) (MAJNO i JORIS 2004). Ból stanowi sygnał alarmujący o wytrąceniu ze stanu równowagi, ale najprawdopodobniej jest zjawiskiem przypadkowym. Najważniejszym jednak i często najbardziej spektakularnym wydarzeniem w trakcie reakcji zapalnej jest powstanie wysięku i migracja leukocytów do ogniska zapalnego, co prowadzi do powstania obrzęku (*tumor*)

tkanki objętej zapaleniem (SHERWOOD i TOLIVER-KINSKY 2004). Choć nie ma limitu dla wielkości wysięku w przypadku zapalenia toczącego się na powierzchni organizmu, o tyle w przypadku zapalenia wewnątrz organizmu ograniczeniem jest sama tkanka. Wzrost ciśnienia wewnątrztkankowego limituje ten proces (MAJNO i JORIS 2004). Najważniejszym procesem dla powstania wysięku jest wzrost przepuszczalności naczyniowej, który zachodzi głównie w żyłkach, a nie jak sądzono do niedawna w naczyniach kapilarnych, nasilającej się w wyniku działania większości mediatorów wazoaktywnych: histaminy, serotoniny, bradykininy, PAF i leukotrienów (JORIS i współaut. 1987). Wysięk zapalny spełnia wiele funkcji, które zostały omówione w podrozdziale Lokalne zwiększenie przepuszczalności naczyniowej.

DOBRE I ZŁE ZAPALENIE

Obecnie pytanie czy ostre zapalenie jest reakcją korzystną dla organizmu wydaje się retoryczne. Zwłaszcza, jeżeli po stronie zalet wymienimy: eliminację patogenu – brak rozwoju choroby, zatrzymanie infekcji przed rozwojem stanu przewlekłego, zagojenie i zabliznienie ran(y), a po stronie wad: ból i dyskomfort/upośledzenie funkcji narządu. Co więcej, to co znajduje się po stronie wad należy także umieścić po stronie zalet, na co wskazuje choroba genetyczna Wrodzony Brak Czucia Bólu (ang. congenital insensitivity to pain, CIPA), spowodowana mutacją uniemożliwiająca przewodzenie sygnałów nerwowych związanych z bólem, ale także zimnem i ciepłem. Chorzy na CIPA nie wykazują także zdolności pocenia się (INDO 2002). U chorych (zwłaszcza dzieci) bardzo często mają miejsce poważne uszkodzenia ciała na skutek braku odczuwania bólu pomimo niebezpiecznych zachowań. Pacjentów dotyczą także liczne infekcje, które często nie są zauważane dopóki nie rozwiną się do niebezpiecznego stadium (INDO 2002). Przykład CIPA obrazuje jak ważnym sygnałem jest ból i choć nikt nie lubi go odczuwać w pewnych przypadkach jest zbawienny.

Zupełnie innym zagadnieniem jest przewlekły odczyn zapalny, który może trwać miesiącami, latami, a nawet całe życie (MAJNO i JORIS 2004). Zapalenie przewlekłe jest stanem patologicznym, który rozwija się, gdy patogen nie zostanie wyeliminowany, a w

jego usuwanie zaangażowane zostają oprócz makrofagów (dominujących w drugiej fazie zapalenia ostrego) także limfocyty, komórki odpowiedzi nabytej (BUCKLEY 2003, SHERWOOD i TOLIVER-KINSKY 2004). W trakcie zapalenia przewlekłego z czterech oznak zapalenia dominują tylko dwie: opuchlizna i ból (MAJNO i JORIS 2004). W tym przypadku trudno jednak dopatrzeć się korzyści płynących z tego ostatniego, bo przecież pacjent już od dłuższego czasu wie, że jest chory. Z kolei, w wielu typach zapalenia przewlekłego, np. w czasie reumatoidalnego zapalenia stawów, dochodzi z nieznanых powodów do nadmiernej akumulacji leukocytów i płynu w ognisku zapalnym oraz zwiększonej produkcji mediatorów zapalnych (MARUOTTI i współaut. 2007a, b). W przypadku zapalenia przewlekłego także wysięk i towarzysząca mu opuchlizna nie są zjawiskami korzystnymi.

Zapalenie przewlekłe towarzyszy także chorobom nowotworowym, co zostało wykazane ponad 200 lat temu przez francuskiego chirurga Jeana Nicholasa Marjolina, który zaobserwował rozwój raka płaskokomórkowego dookoła otwartej rany z przewlekłym stanem zapalnym (MARJOLIN 1828). Nierzadko zapalenie przewlekłe może także doprowadzić do powstania zmian nowotworowych, zwłaszcza w wielu przypadkach nowotworów przewodu pokarmowego. Wykazano na przykład, że przewlekłe zapalenie trzustki 10-20-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka tego narządu,

a także stwierdzono, że w przebiegu tego ostatniego wydzielane są takie same mediatory jak w czasie zapalenia przewlekłego tego narządu (FARROW i współaut. 2004).

Podsumowując, gdyby nie ostre, natychmiastowe zapalenie w odpowiedzi na uszko-

dzenie tkanek lub infekcję, homeostaza organizmu byłaby zagrożona. Ostre, krótkotrwałe i zakończone eliminacją patogenu zapalenie jest reakcją korzystną i pożądaną, która często przebiega w organizmie nawet bez udziału naszej świadomości.

ACUTE INFLAMMATION AS A BENEFICIAL PROCESS – HISTORY AND RECENT DEVELOPMENTS

Summary

The first description of inflammation as „*rubor et tumor cum calore et dolore*” dated for the 1st century could not be more precise: redness and edema accompanied by heat and pain. Since the times of Celsus, the author of the above words, many followers aimed at investigating the phenomenon of inflammation. Their work and findings are presented and discussed, including the studies of Galen, John Hunter, Rudolf Virchow, Julius Conheim, Elie Metchnikoff, Paul Ehrlich, Ludwig Aschoff, Thomas Lewis, and Maurício Rocha e Silva. Their discoveries and theories allowed to define inflammation as a response of the body to infection or injury aimed at elimination

of the invader and healing of the injured tissue(s). The characteristic stages of acute inflammation are described here in detail. Now it is definitely known that acute inflammation is beneficial to the body as it allows elimination of pathogens and healing, and thus prevents development of chronic inflammation that is a pathological disorder that might lead to development of cancer. Even the biggest disadvantage of inflammation – pain – seems to perform an important function of alerting to some abnormality. In summary, acute inflammation terminated after successful elimination of the pathogen is a valuable reaction keeping the homeostasis of an organism.

LITERATURA

- AJUEBOR M. N., FLOWER R. J., HANNON R., CHRISTIE M., BOWERS K., VERITY A., PERRETTI M., 1998. *Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 recruits monocytes in the zymosan peritonitis model*. J. Leukoc. Biol. 63, 108–116.
- AJUEBOR M. N., DAS A. M., VIRAG L., SZABO C., PERRETTI M., 1999. *Regulation of macrophage inflammatory protein-1 alpha expression and function by endogenous interleukin-10 in a model of acute inflammation*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 255, 279–282.
- ANVERSA P., KAJSTURA J., LERI A., 2004. *Circulating progenitor cells: Search for an identity*. Circulation 110, 3158–3160.
- ASCHOFF L., 1924. *Lectures on Pathology*. New York, Paul B. Hoeber, Inc.
- BELVISI M. G., 2003. *Sensory nerves and airway inflammation: Role of a delta and c-fibres*. Pulm. Pharmacol. Ther. 16, 1–7.
- BROAD A., JONES D. E., KIRBY J. A., 2006. *Toll-like receptor (tlr) response tolerance: A key physiological “Damage limitation” Effect and an important potential opportunity for therapy*. Curr. Med. Chem. 13, 2487–2502.
- BROGDEN K. A., ACKERMANN M., MCCRAY P. B., JR., TACK B. F., 2003. *Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences*. Int. J. Antimicrob. Agents. 22, 465–478.
- BUCKLEY C. D., 2003. *Michael mason prize essay 2003. Why do leucocytes accumulate within chronically inflamed joints?* Rheumatology (Oxford) 42, 1433–1444.
- CHARO I. F., RANSOHOFF R. M., 2006. *The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation*. N. Engl. J. Med. 354, 610–621.
- CHODOROWSKA G., ROGUS-SKORUPSKA D., 2004. *Cutaneous wound healing*. Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska (Med) 59, 403–407.
- COHNHEIM J., 1867. *Ueber entzündung und eiterung* Virchows Arch. Pathol. Ana. Physiol. Klin. Med. 40, 1–79.
- EMING S. A., KRIEG T., DAVIDSON J. M., 2007. *Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms*. J. Invest. Dermatol. 127, 514–525.
- FARROW B., SUGIYAMA Y., CHEN A., UFFORT E., NEALON W., MARK EVERS B., 2004. *Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development*. Ann. Surg. 239, 763–679; discussion 769–771.
- FERNANDEZ-BOTRAN R., 2000. *Soluble cytokine receptors: Novel immunotherapeutic agents*. Expert Opin. Investig. Drugs 9, 497–514.
- FIALKOW L., WANG Y., DOWNEY G. P., 2007. *Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function*. Free Radic. Biol. Med. 42, 153–164.
- GOLAB J., JAKOBISIAK M., LASEK W., 2002. *Immunologia*. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN.
- HAN J., ULEVITCH R. J., 2005. *Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity*. Nat. Immunol. 6, 1198–1205.
- HORUK R., 2007. *Chemokines*. Scientific World J. 7, 224–232.
- HOWELL G., TISHERMAN S. A., 2006. *Management of sepsis*. Surg. Clin. North. Am. 86, 1523–1539.
- INDO Y., 2002. *Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (cipa) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type iv. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in trka(ntrk1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor*. Clin. Auton. Res. 12 (Suppl. 1), 20–32.
- INGLE R. A., CARSTENS M., DENBY K. J., 2006. *Pamp recognition and the plant-pathogen arms race*. Bioessays. 28, 880–889.
- JORIS I., MAJNO G., COREY E. J., LEWIS R. A., 1987. *The mechanism of vascular leakage induced by*

- leukotriene e₄. *Endothelial contraction*. Am. J. Pathol. 126, 19–24.
- KOJ A., 1998. *Termination of acute-phase response: Role of some cytokines and anti-inflammatory drugs*. Gen. Pharmacol. 31, 9–18.
- KOLACZKOWSKA E., 2002. *Shedding light on vascular permeability during peritonitis: Role of mast cell histamine versus macrophage cysteinyl leukotrienes*. Inflamm. Res. 51, 519–521.
- KOLACZKOWSKA E., SHAHZIDI S., SELJELID R., VAN ROOIJEN N., PLYTYCZ B., 2002. *Early vascular permeability in murine experimental peritonitis is comediated by resident peritoneal macrophages and mast cells: Crucial involvement of macrophage-derived cysteinyl-leukotrienes*. Inflammation 26, 61–71.
- KOLACZKOWSKA E., CHADZINSKA M., SCISLOWSKA-CZARNECKA A., PLYTYCZ B., OPDENAKKER G., ARNOLD B., 2006. *Gelatinase b/matrix metalloproteinase-9 contributes to cellular infiltration in a murine model of zymosan peritonitis*. Immunobiology 211, 137–148.
- LEGRAND D., ELASS E., CARPENTIER M., MAZURIER J., 2005. *Lactoferrin: A modulator of immune and inflammatory responses*. Cell Mol. Life Sci. 62, 2549–2559.
- LEWIS T., 1927. *The blood vessels of the human skin and their responses*. London, Shaw & Sons.
- MAJNO G., JORIS I., 2004. *Cells, tissues, and disease: Principles of general pathology*. Oxford, Blackwell.
- MARCEVARO E., DELLA CHIESA M., DONDERO A., FER-RANTI B., MORETTA A., 2007. *It's only innate immunity but I like it*. Adv. Exp. Med. Biol. 590, 89–101.
- MARJOLIN J.-N., 1828. *Ulcere*. [W:] *Dictionnaire de Medecine*. BECHET (ed.). Paris: Pratique, 31–50.
- MARSHALL J. C., MALAM Z., JIA S., 2007. *Modulating neutrophil apoptosis*. Novartis Found. Symp. 280, 53–66; discussion 67–72, 160–164.
- MARUOTTI N., CANTATORE F. P., CRIVELLATO E., VACCA A., RIBATTI D., 2007a. *Macrophages in rheumatoid arthritis*. Histol. Histopathol. 22, 581–586.
- MARUOTTI N., CRIVELLATO E., CANTATORE F. P., VACCA A., RIBATTI D., 2007b. *Mast cells in rheumatoid arthritis*. Clin. Rheumatol. 26, 1–4.
- MATZINGER P., 2007. *Friendly and dangerous signals: Is the tissue in control?* Nat. Immunol. 8, 11–13.
- MIZOGUCHI A., BHAN A. K., 2006. *A case for regulatory b cells*. J. Immunol. 176, 705–710.
- MULLER W. A., 2003. *Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response*. Trends Immunol. 24, 327–334.
- NAGATA M., 2005. *Inflammatory cells and oxygen radicals*. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 4, 503–504.
- NEMES Z., STEINERT P. M., 1999. *Bricks and mortar of the epidermal barrier*. Exp. Mol. Med. 31, 5–19.
- OCHOA J. B., MAKARENKOVA V., 2005. *T lymphocytes*. Crit. Care Med. 33, S510–S513.
- OPDENAKKER G., VAN DEN STEEN P. E., DUBOIS B., NELISSEN I., VAN COILLIE E., MASURE S., PROOST P., VAN DAMME J., 2001. *Gelatinase b functions as regulator and effector in leukocyte biology*. J. Leukoc. Biol. 69, 851–859.
- PETERS-GOLDEN M., CANETTI C., MANCUSO P., COFFEY M. J., 2005. *Leukotrienes: Underappreciated mediators of innate immune responses*. J. Immunol. 174, 589–594.
- RATHER L. J., 1971. *Disturbance of function (functio laesa): The legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by galen to the four cardinal signs of celsus*. Bull. N. Y. Acad. Med. 47, 303–322.
- ROCHA E SILVA M., 1994. *A brief survey of the history of inflammation*. Agents Actions 43, 86–90.
- ROTH J., RUMMEL C., BARTH S. W., GERSTBERGER R., HUBSCHLE T., 2006. *Molecular aspects of fever and hyperthermia*. Neurol. Clin. 24, 421–439.
- SAITO T., GALE M., JR., 2007. *Principles of intracellular viral recognition*. Curr. Opin. Immunol. 19, 17–23.
- SALMON J. K., ARMSTRONG C. A., ANSEL J. C., 1994. *The skin as an immune organ*. West J. Med. 160, 146–152.
- SAVILL J., 1997. *Apoptosis in resolution of inflammation*. J. Leukoc. Biol. 61, 375–380.
- SCOTT A., KHAN K. M., COOK J. L., DURONIO V., 2004. *What is "Inflammation"? Are we ready to move beyond celsus?* Br. J. Sports Med. 38, 248–249.
- SERHAN C. N., SAVILL J., 2005. *Resolution of inflammation: The beginning programs the end*. Nat. Immunol. 6, 1191–1197.
- SHERWOOD E. R., TOLIVER-KINSKY T., 2004. *Mechanisms of the inflammatory response*. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 18, 385–405.
- SILVERSTEIN A. M., 2003. *Darwinism and immunology: From metchnikoff to burnet*. Nat. Immunol. 4, 3–6.
- TEDDER T. F., STEEBER D. A., CHEN A., ENGEL P., 1995. *The selectins: Vascular adhesion molecules*. Faseb J. 9, 866–873.
- WANG H., EHNERT C., BRENNER G. J., WOOLF C. J., 2006. *Bradykinin and peripheral sensitization*. Biol. Chem. 387, 11–14.
- WULFING C., TSKVITARIA-FULLER I., BURROUGHS N., SJAASTAD M. D., KLEM J., SCHATZLE J. D., 2002. *Interface accumulation of receptor/ligand couples in lymphocyte activation: Methods, mechanisms, and significance*. Immunol. Rev. 189, 64–83.
- YOSHIMURA A., MORI H., OHISHI M., AKI D., HANADA T., 2003. *Negative regulation of cytokine signaling influences inflammation*. Curr. Opin. Immunol. 15, 704–708.