

Received: 2010.01.15
Accepted: 2010.03.01
Published: 2010.03.30

Rola limfocytów T-regulatorowych w patogenezie zaburzeń immunologicznych towarzyszących otyłości i miażdżycy*

The role of T-regulatory cells in the pathogenesis of immunological disturbances accompanying obesity and atherosclerosis

Włodzimierz Łuczyński¹, Artur Bossowski¹, Barbara Głowińska-Olszewska¹, Justyna Kos², Marcin Baran¹, Anna Stasiak-Barmuta³

¹ Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii

² NZOZ Stomatologia w Białymstoku

³ Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Otyłość i miażdżycza oraz ich konsekwencje w postaci chorób układu sercowo-naczyniowego są jedną z plag XXI wieku. U podstaw patogenetycznych obu procesów leży przewlekły stan zapalny, którego mechanizm nie został do końca poznany. W zaburzeniach immunologicznych towarzyszących otyłości i miażdżycy istotną rolę odgrywają limfocyty T i makrofagi oraz wytwarzane przez nie cytokiny prozapalne. Jednak obecnie uważa się, że w powyższych procesach mogą również brać udział zaburzenia liczby i/lub funkcji komórek T-regulatorowych – niewielkiej subpopulacji limfocytów, które odpowiadają za hamowanie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. W pracy omówiono badania przeprowadzone zarówno na zwierzęcym modelu doświadczalnym, jak i u ludzi dotyczące udziału zmniejszonej liczby lub upośledzonej czynności komórek T-regulatorowych w patogenezie zaburzeń immunologicznych towarzyszących otyłości i miażdżycy. Krytycznie omówiono także nieliczne doświadczenia, w których użyto komórek T-regulatorowych do stabilizacji lub zmniejszenia zmian miażdżycowych w ścianach naczyń. Wyniki dotychczasowych badań eksperymentalnych są zachęcające i dają nadzieję na możliwość zastosowania w przyszłości limfocytów T-regulatorowych w terapii otyłości i zmian miażdżycowych.

Słowa kluczowe:

otyłość • miażdżycza • zespół metaboliczny • limfocyty T regulatorowe • immunoterapia

Summary

Obesity and atherosclerosis, and their consequences, including cardiovascular disease, are plagues of the 21st century. Chronic inflammation, whose mechanism is not well understood, underlies the pathophysiological bases of both processes. T lymphocytes, macrophages, and the proinflammatory cytokines produced by these cells play key roles in the immunological disturbances accompanying obesity and atherosclerosis. It was recently shown that T-regulatory cells can play a role in these processes. T-regulatory cells are a small subpopulation of T cells which

* Praca wykonana w ramach grantu badawczego MNiSzW nr N N407 160937.



are responsible for inhibition of the immune response. In this review, experiments conducted in mice and human models on the role of diminished number and/or function of T-regulatory lymphocytes in the pathogenesis of immune disturbances accompanying obesity and atherosclerosis are discussed. The results of studies using T-regulatory cells to stabilize and decrease atherosclerotic lesions in blood vessel walls are also summarized. The results of experiments performed so far are encouraging and give some hope for the future use of T-regulatory cells in the therapy of obesity and atherosclerosis.

Key words: obesity • atherosclerosis • metabolic syndrome • T-regulatory cells • immunotherapy

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=907803>

Word count: 2255

Tables: –

Figures: –

References: 33

Adres autora: dr hab. Włodzimierz Luczyński, Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok; e-mail: w.luczynski@wp.pl

KOMÓRKI T-REGULATOROWE W PATOGENEZIE PROCESU ZAPALNEGO TOWARZYSZĄCEGO OTYŁOŚCI

Komórki tkanki tłuszczowej tworzą elastyczny magazyn energii, która może być wykorzystywana w okresie głodu organizmu. Adipocyty są także komórkami endokrynnymi, które wydzielają wiele substancji biorących udział w metabolizmie oraz ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej. Otyłość przyczynia się do powstania minimalnego, przetrwałego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej („low grade” inflammatory state), jednak mechanizm zapoczątkowujący tę reakcję nie jest jeszcze poznany. Zapalenie jest reakcją obronną organizmu w odpowiedzi na infekcję czy zranienie. Reakcja ta ulega najczęściej samoograniczeniu prowadząc do normalizacji i powrotu stanu tkanek zaatakowanych czy uszkodzonych do normy. Jednak ostateczny brak zahamowania tej reakcji zapalnej może być szkodliwy dla organizmu gospodarza prowadząc do niepotrzebnego uszkodzenia tkanek. Pamiętając o udziale procesu zapalnego w patogenezie miażdżycy należy przypuszczać, że fizjologiczne mechanizmy mające zatrzymać stan zapalny w miejscu uszkodzenia naczynia w miażdżycy ulegają dysfunkcji. Otyłość jest jednym z głównych czynników rozwoju miażdżycy, chorób układu krążenia oraz przedwczesnych zgonów. U podłoża powyższych, związanych ze sobą procesów, leży stan zapalny. Zapalna komponenta zmian miażdżycowych to głównie monocyty/makrofagi oraz limfocyty T. Istnieją dane wykazujące związek niektórych subpopulacji krwinek białych z obecnością otyłości i/lub niektórymi składowymi zespołu metabolicznego (mianem zespołu metabolicznego określa się współwystępowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego tj. otyłości, nadciśnienia tętniczego, oporności na insulinę oraz zaburzeń gospodarki lipidowej). Liczba limfocytów T, w tym CD4⁺ oraz komórek pamięci CD4⁺CD45RO⁺ koreluje z obecnością komponentów zespołu metabolicznego [26]. Im większa liczba składowych zespołu metabolicznego tym wyższe wartości leukocytozy oraz limfocytozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 [22]. W niektórych raportach te zależności są obecne jedynie u płci męskiej [11]. Najnowsze badania wskazują na istotną rolę komórek

T w korelacjach między tkanką tłuszczową a stanem zapalnym towarzyszącym otyłości [4,17,31].

Koncepcja istnienia komórek supresorowych, hamujących odpowiedź immunologiczną istnieje od lat 70 ub.w., jednak dopiero w latach 90 potwierdzono ostatecznie ich istnienie i rolę w odpowiedzi immunologicznej [20]. Komórki T-regulatorowe (Tregs) charakteryzują się ekspresją receptora IL-2 (CD25), czynnika transkrypcyjnego FoxP3 oraz cząsteczek GITR i CTLA-4. Dotąd wyróżniono kilka rodzajów komórek T-regulatorowych, mechanizm ich działania jest złożony i opiera się zarówno o kontakt komórka-komórka, jak i wytwarzanie cytokin prowadzących do zahamowania czynności proliferacyjnej komórek efektorowych układu odpornościowego [30]. Głównymi cytokinami biorącymi udział w ich odpowiedzi przeciwzapalnej są TGF- β oraz IL-10. Potwierdzono istotną rolę tej subpopulacji komórek w patogenezie chorób autoimmunologicznych oraz nowotworowych.

Zakładając, że Tregs odgrywają istotną rolę w immunopatologii wielu chorób o podłożu zapalnym zaczęto zastanawiać się nad ich udziałem w powstawaniu zaburzeń immunologicznych towarzyszących otyłości. Dotychczas uznawano, że u podłoża zaburzeń immunologicznych prowadzących do minimalnego przetrwałego stanu zapalnego związanego z otyłością leżą zaburzenia równowagi subpopulacji limfocytów Th1/Th2 z przewagą profilu Th1 i cytokin prozapalnych [6]. Jednak odkrycie limfocytów T regulatorowych zmienia dotychczasowe spojrzenie na immunopatogenezę tych schorzeń.

W najnowszych badaniach nad udziałem limfocytów T w patogenezie zaburzeń immunologicznych towarzyszących otyłości Nishimura i wsp. wykazali znaczącą liczbę komórek T o fenotypie CD8⁺ (efektorowych), natomiast niewiele – komórek T-pomocniczych i T-regulatorowych w tkance tłuszczowej myszy karmionych dietą wysokotłuszczową [17]. Nacieczenie komórkami CD8⁺ poprzedzało napływ makrofagów. Według autorów tych doświadczeń może to świadczyć o głównej roli limfocytów CD8⁺

w procesie zapalnym towarzyszącym otyłości. Jest prawdopodobne, że komórki CD8⁺ oraz adipocyty współdziałają w przyciąganiu makrofagów do tkanki tłuszczowej. Jednak część autorów uważa, że podstawową rolę w tych interakcjach odgrywają komórki T-regulatorowe. Mają one indukować sygnał przeciwwapalny, hamując inicjację stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. Liczba limfocytów T-regulatorowych w tkance tłuszczowej jest mniejsza u myszy otyłych w porównaniu do szczupłych [4]. Ocena funkcji Tregs w tkance tłuszczowej wykazała ich ważną rolę w powstawaniu stanu zapalnego w tym miejscu oraz insulinooporności. Tregs poprzez wytwarzanie swoistych cytokin wpływają na adipocyty. Mogą mieć zatem zastosowanie terapeutyczne. Winer i wsp. udowodnili korzystny wpływ infuzji limfocytów T CD4⁺ na zahamowanie rozwoju otyłości i oporności insulinowej myszy karmionych dietą bogatotłuszczową [31]. Wpływ ten był mediowany przez komórki profilu Th2, a także Tregs. Są to pierwsze doniesienia o immunoterapii otyłości i insulinooporności. Podsumowując wyniki powyższych badań można przypuszczać, że otyłość zmienia równowagę limfocytów Th1/Th2 i poprzez hamowanie profilu Th2 oraz komórek T-regulatorowych, przewagi Th1, wzrostu populacji CD8⁺ prowadzi do pojawienia się stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. W następnym etapie dochodzi do kumulacji makrofagów. Bardzo interesujący wydaje się również związek Tregs z leptyną. Stężenie leptyny jest podwyższone u pacjentów z otyłością i może stanowić ryzyko miażdżycy. W jednej z prac wykazano związek braku receptora leptyny ze zwiększoną liczbą i aktywnością Tregs oraz redukcją zmian miażdżycowych [25].

Bardzo mało danych dotyczy związku komórek T-regulatorowych z otyłością u dzieci. Jedyna znana dotychczas praca była wykonana z udziałem niewielkiej liczby pacjentów [24]. W pracy tej wykazano przewagę subpopulacji limfocytów Th1 oraz brak różnic w zakresie komórek T-regulatorowych między grupą dzieci z otyłością a grupą odniesienia. Przeprowadzone przez nas badania (w druku) wykazały brak różnic w zakresie liczby komórek T-regulatorowych między grupą dzieci spełniających kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego a dziećmi z grupy kontrolnej. Po separacji komórek Tregs i analizie ekspresji mRNA wykazaliśmy zmniejszenie ilości mRNA dla TGF- β oraz cytokin rodziny IL-12 w Tregs dzieci z zespołem metabolicznym w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Dane te mogą pośrednio wskazywać na obecną dysfunkcję Tregs u dzieci z otyłością i obecnością czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia.

DYSFUNKCJA KOMÓREK T-REGULATOROWYCH JAKO JEDEN Z MECHANIZMÓW POWSTAWANIA ZMIAN MIAŻDŻYCOWYCH

Miażdżycą to wieloczynnikowy proces, w który włączone są interakcje między komórkami śródbłonna, makrofagami, komórkami mięśniówki naczyń oraz limfocytami. W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się aspektom immunologicznym miażdżycy, jednak dane na ten temat nie są wystarczające (przeгляд piśmiennictwa – [6]). Dotychczas uważano, że główną rolę w powstawaniu blaszki miażdżycowej spośród limfocytów odgrywają komórki CD4⁺ oraz wytwarzane cytokiny, w tym: IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-18. Podstawową rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych odgrywają limfocyty T o prozapalnym profilu cytokinowym

Th1, tj. wytwarzające IFN- γ oraz inne komórki prozapalne (w tym komórki dendrytyczne i monocyty/makrofagi) wytwarzające IL-12, IL-18 oraz TNF- α . Rola subpopulacji Th2 oraz Th17 nie jest jednoznacznie określona, wydaje się jednak, że komórki Th17 i Tregs w stosunku do siebie działają przeciwstawnie [32]. Efektywna odpowiedź immunologiczna rozpoczyna się od prezentacji antygeny przez profesjonalne komórki prezentujące antygeny limfocytom T-pomocniczym. Te z kolei indukują pełną odpowiedź komórkową i humoralną obejmującą odpowiednio limfocyty T i B. Antygenem w patogenezie miażdżycy jest najprawdopodobniej fragment utlenionej lipoproteiny o małej gęstości (oxidized LDL). Do pełnej odpowiedzi immunologicznej potrzebna jest obecność sygnału kostymulującego CD28/CD80 oraz CD40/CD40L. Powyższa koncepcja zapalnej patogenezy zmian miażdżycowych jest powszechnie akceptowana [9]. Obecnie wysiłek badaczy skupia się na wyjaśnieniu przyczyn powstania zmian zapalnych leżących u podłoża blaszki miażdżycowej. Odpowiedź immunologiczna, w tym limfocyty T są częścią tego procesu. Niektóre subpopulacje komórek T prowadzą do aktywacji i nasilenia odpowiedzi zapalnej, inne – do jej hamowania. Zaburzenie równowagi między procesami pro- a antyzapalnymi najprawdopodobniej prowadzi do powstania nacieku komórek układu immunologicznego w tym makrofagów i limfocytów T i rozpoczęcia budowy blaszki miażdżycowej [19]. Obecność limfocytów T w blaszce miażdżycowej odkryto 20 lat temu, jest też pewne, że większość komórek T stanowią limfocyty profilu cytokinowego typu Th1 [7]. Takie antygeny jak ox-LDL oraz białko szoku termicznego HSP60/65 są prezentowane przez makrofagi lub komórki dendrytyczne limfocytom T, które indukują całą odpowiedź immunologiczną. Jednak poza ważną rolę limfocytów T i makrofagów w powstawaniu blaszki miażdżycowej prawdopodobnie biorą udział komórki T-regulatorowe. Pojawienie się autoantygenu w postaci utlenionej cząsteczki LDL powinno wzbudzać rozwój swoistych komórek Tregs, które będą hamowały odpowiedź zapalną. Jednak prawdopodobny niedobór ich liczby i/lub funkcji prowadzi do pojawienia się nacieku zapalnego i generacji blaszki miażdżycowej. Spośród cytokin przeciwwapalnych najważniejsze wydają się TGF- β i IL-10. TGF- β wykazuje stabilizujący wpływ na blaszkę miażdżycową, jednak źródło wytwarzania tej cytokiny nie jest ostatecznie znane [13]. Podobną, przeciwwapalną rolę odgrywa IL-10 [16]. Wydaje się zatem, że stymulacja subpopulacji Tr1 komórek T-regulatorowych powoduje zmniejszenie zmian miażdżycowych w tym akumulacji makrofagów i limfocytów T [12].

Jednak dopiero niedawno wykazano obecność komórek T-regulatorowych w blaszce miażdżycowej [8]. W jednym z doświadczeń wykazano zmniejszoną ekspresją FoxP3 w ścianie naczyń szyjnych pacjentów z objawową chorobą wieńcową [18]. Jedno z nielicznych doświadczeń wykonanych u ludzi przeprowadził de Boer i wsp., którzy oceniali obecność komórek Tregs metodą immunohistochemiczną w blaszkach miażdżycowych pobranych w trakcie zabiegów operacyjnych lub autopsji [3]. Autorzy tego doświadczenia wykazali brak nacieczenia limfocytów T w ścianie prawidłowych naczyń. Odsetek komórek T-regulatorowych w zmianach miażdżycowych był niższy niż w tkankach prawidłowych lub zmianach zapalnych skóry. Wyniki te można zatem interpretować pośrednio jako



udział Tregs w powstawaniu zmian miażdżycowych również u ludzi. Inne badania przeprowadzone we krwi obwodowej wykazały obniżone liczby i upośledzoną funkcję Tregs u pacjentów z chorobą wieńcową [14]. W innej pracy dotyczącej ludzi z ostrymi zespołami wieńcowymi włącznie z zawałem serca wykazano obniżone odsetki limfocytów T-regulatorowych należących do subpopulacji Th3 oraz zmniejszone wytwarzanie TGF- β [10]. Różnice między grupą pacjentów z chorobą zaostrzoną a stabilną mogą świadczyć o udziale Tregs w mechanizmie destabilizacji blaszki miażdżycowej.

Trudno jest ocenić rolę poszczególnych cytokin czy cząsteczek ulegających ekspresji na komórkach Tregs w patogenezie stanu zapalnego towarzyszącego otyłości czy miażdżycy. Jedną z cząsteczek istotnych dla funkcji Tregs jest ICOS, należąca do rodziny CD28. Cząsteczka ta odgrywa istotną rolę w aktywacji limfocytów w tym Tregs. Myszy z brakiem cząsteczki ICOS charakteryzowały się istotnym wzrostem częstości zmian miażdżycowych, a jednocześnie zmniejszoną liczbą oraz upośledzoną funkcją komórek T-regulatorowych. Może to świadczyć o głównej roli cząsteczki ICOS w powstawaniu zmian miażdżycowych zależnych od Tregs [5].

POTENCJALNE WYKORZYSTANIE KOMÓREK T-REGULATOROWYCH W IMMUNOTERAPII OTYŁOŚCI I MIAŻDŻYCY

Dotychczasowe terapie otyłości, miażdżycy i ich konsekwencji w postaci chorób układu krążenia są nieefektywne. Potrzebne są zatem nowe środki do zwalczania tej epidemii XXI wieku. Wśród nowoczesnych metod terapeutycznych chorób układu krążenia w tym miażdżycy wymienia się m.in. terapie skierowane przeciwko cytokinom prozapalnym w tym blokadę TNF- α , antagonistę receptora IL-1 oraz blokery leukotrienów. Koncepcja użycia limfocytów T-regulatorowych w chorobach autoimmunologicznych polega na zwiększeniu ich liczby lub stymulacji ich funkcji. W ten sposób badacze chcą lepiej kontrolować reakcje zapalne towarzyszące autodestrukcji. Prace nad zastosowaniem terapeutycznym komórek T-regulatorowych w chorobach autoimmunologicznych są bardzo zaawansowane np. w cukrzycy typu 1 [2].

Większość autorów jest zdania, że deplecja limfocytów Treg genetyczna lub za pomocą przeciwciał prowadzi do nasilenia zmian miażdżycowych, a transfer Tregs powoduje redukcję zmian miażdżycowych [1]. Badania nad miażdżycą są prowadzone najczęściej w oparciu o model eksperymentalny z użyciem myszy z brakiem apolipoproteiny E (ApoE-KO). W podstawowych dla rozwoju tej dziedziny wiedzy eksperymentach wygenerowano limfocyty T-regulatorowe i podano je myszom w doświadczalnym modelu miażdżycy (apoE^{-/-}) [12]. Autorzy tego badania wykazali redukcję zmian miażdżycowych w aorcie, brak zmian w stężeniu cholesterolu oraz zmniejszenie nacieczenia ściany naczynia przez makrofagi i limfocyty T u zwierząt otrzymujących infuzje Tregs. W zmianach aortalnych stwierdzano obecność IL-10 po tak zastosowanej immunoterapii. Był to jeden z pierwszych dowodów na skuteczność immunomodulacji w zmianach miażdżycowych. Podobnie Mor i wsp. wykazali zmniejszenie liczby komórek Tregs u myszy z miażdżycą w porównaniu do zwierząt kontrolnych [15]. Następnie, podając infuzje komórek Tregs myszom uzyskali znaczące

zmniejszenie tych zmian. Można zatem przyjąć, że Tregs spełniają rolę ochronną w rozwoju zmian miażdżycowych, przynajmniej w modelu mysim. Kolejna, interesująca próba immunoterapii miażdżycy została przeprowadzona przez van Puijvelde i wsp. [28]. Autorzy tego eksperymentu podawali myszom doustnie oxLDL uzyskując zwolnienie postępu zmian miażdżycowych w naczyniach szyjnych i aorcie, obserwując jednocześnie zwiększenie odsetka komórek T-regulatorowych w śledzionie i węzłach krezki. Ekspresja cząsteczek CD25, FoxP3 i CTLA-4 w blaszce miażdżycowej również uległa zwiększeniu. Wyniki te zdają się potwierdzać główną rolę oxLDL jako antygeny w reakcji immunologicznej prowadzącej do powstania zmian miażdżycowych oraz udziału Tregs w tym mechanizmie. Podobne prace, tego samego zespołu dotyczyły podawania doustnego białka szoku termicznego HSP60. Tolerancji immunologicznej na ten antygen towarzyszyło zwiększenie liczby limfocytów T-regulatorowych, zwiększone wytwarzanie cytokin TGF- β oraz IL-10, wzrost ekspresji markerów Tregs w tym FoxP3, CTLA-4 i CD25 oraz efekt ateroprotekcyjny [29]. Podstawą użycia utlenionej cząsteczki LDL w szczepionkach skierowanych przeciwko zmianom miażdżycowym jest przekonanie, że aż 10% limfocytów naciekających blaszkę to komórki swoiste przeciwko LDL. Jest możliwa również indukcja HSP60-swoistych Tregs, które będą hamowały rozwój miażdżycy [33].

Innym podejściem w terapii schorzeń o podłożu autoimmunologicznym jest podawanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi CD3, prowadzących do deplecji limfocytów T [23]. Zastosowana terapia powodowała zmniejszenie zmian miażdżycowych, zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak IFN- γ i TNF- α oraz wzrost uwalniania TGF- β . Mimo braku wzrostu odsetka limfocytów CD4⁺CD25⁺, ekspresja czynnika transkrypcyjnego FoxP3 wzrastała zarówno w śledzionie jak i krwi obwodowej. W najnowszych doświadczeniach myszom z brakiem apolipoproteiny E podawano doustnie przeciwciało przeciwko limfocytom T – anti-CD3, uzyskując wzrost populacji limfocytów T-regulatorowych, wytwarzania cytokin przeciwzapalnych, zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych, ale przede wszystkim zmniejszenie tworzenia zmian miażdżycowych oraz nacieku makrofagów [21]. Spośród leków o innym mechanizmie działania podawanie pioglitazonu (agonisty receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu gamma, PPAR- γ) hamowało rozwój miażdżycy, m.in. poprzez wpływ na równowagę komórek efektorowych i regulatorowych na korzyść Tregs [27].

Omówione wyżej modele immunoterapii dają nadzieję, że komórki T-regulatorowe mogą mieć zastosowanie w zmniejszeniu wczesnych i przewlekłych zmian miażdżycowych. Jest oczywiste, że ich działanie powinno być wspomagane przez inne rodzaje terapii w tym postępowanie farmakologiczne, dietetyczne i wpływ na styl życia. Należy również pamiętać o ewentualnych działaniach niepożądanych terapii Tregs w tym uogólnionej immunosupresji i zwiększonej wrażliwości na nowotworzenie. Poza tym większość prac dotyczących udziału Tregs w miażdżycy powstała z użyciem modelu zwierzęcego (mysiego) a zmiany miażdżycowe u ludzi powstają przez wiele, czasem kilkadziesiąt lat. Nie ma obecnie możliwości odtworzenia takich warunków u myszy. Te zastrzeżenia nie umniejszają jednak

atrakcyjności koncepcji oraz możliwości potencjalnych badań nad rolą Tregs w patogenezie miażdżycy u ludzi. Idea terapii patologicznego stanu zapalnego w ścianie naczynia z użyciem Tregs może być zrealizowana w niedalekiej przyszłości. Mimo przedstawienia powyższych dowodów na rolę Tregs w regulacji powstawania zmian miażdżycowych wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Niewyjaśnione

pozostają mechanizmy wpływu Tregs na supresję zmian miażdżycowych, czy jest to wpływ zależny od wytwarzania cytokin czy kontaktu komórka-komórka czy też obu? Gdzie dochodzi do tej regulacji – w tkance limfoidalnych czy w ścianie naczynia? Wprowadzenie ew. terapii z użyciem Tregs powinno być poprzedzone dokładnym wyjaśnieniem tych mechanizmów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ait-Oufella H., Salomon B.L., Potteaux S., Robertson A.K., Gourdy P., Zoll J., Merval R., Esposito B., Cohen J.L., Fisson S., Flavell R.A., Hansson G.K., Klatzmann D., Tedgui A., Mallat Z.: Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat. Med.*, 2006; 12: 178–180
- [2] Bluestone J.A., Tang Q., Sedwick C.E.: T regulatory cells in autoimmune diabetes: past challenges, future prospects. *J. Clin. Immunol.*, 2008; 28: 677–684
- [3] de Boer O.J., van der Meer J.J., Teeling P., van der Loos C.M., van der Wal A.C.: Low numbers of FOXP3 positive regulatory T cells are present in all developmental stages of human atherosclerotic lesions. *PLoS One*, 2007; 2: e779
- [4] Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., Lee J., Goldfine A.B., Benoist C., Shoelson S., Mathis D.: Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Medicine*, 2009; 15: 930–939
- [5] Gotsman I., Grabie N., Gupta R., Dacosta R., MacConmara M., Lederer J., Sukhova G., Witztum J.L., Sharpe A.H., Lichtman A.H.: Impaired regulatory T-cell response and enhanced atherosclerosis in the absence of inducible costimulatory molecule. *Circulation*, 2006; 114: 2047–2055
- [6] Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1685–1695
- [7] Hansson G.K., Holm J., Jonasson L.: Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am. J. Pathol.*, 1989; 135: 169–175
- [8] Heller E.A., Liu E., Tager A.M., Yuan Q., Lin A.Y., Ahluwalia N., Jones K., Koehn S.L., Lok V.M., Aikawa E., Moore K.J., Luster A.D., Gerszten R.E.: Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation*, 2006; 113: 2301–2312
- [9] Jawień J.: Nowe, immunologiczne spojrzenie na patogenezę miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008; 118: 127–131
- [10] Ji Q.W., Guo M., Zheng J.S., Mao X.B., Peng Y.D., Li S.N., Liang Z.S., Dai Z.Y., Mao Y., Zeng Q.T.: Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch. Med. Res.*, 2009; 40: 285–293
- [11] Kim J.A., Choi Y.S., Hong J.I., Kim S.H., Jung H.H., Kim S.M.: Association of metabolic syndrome with white blood cell subtype and red blood cells. *Endocr. J.*, 2006; 53: 133–139
- [12] Mallat Z., Gojova A., Brun V., Esposito B., Fournier N., Cottrez F., Tedgui A., Groux H.: Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*, 2003; 108: 1232–1237
- [13] Mallat Z., Gojova A., Marchiol-Fournigault C., Esposito B., Kamaté C., Merval R., Fradelizi D., Tedgui A.: Inhibition of transforming growth factor- β signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ. Res.*, 2001; 89: 930–934
- [14] Mor A., Luboshits G., Planer D., Keren G., George J.: Altered status of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 2530–2537
- [15] Mor A., Planer D., Luboshits G., Afek A., Metzger S., Chajek-Shaul T., Keren G., George J.: Role of naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 893–900
- [16] Namiki M., Kawashima S., Yamashita T., Ozaki M., Sakoda T., Inoue N., Hirata K., Morishita R., Kaneda Y., Yokoyama M.: Intramuscular gene transfer of interleukin-10 cDNA reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Atherosclerosis*, 2004; 172: 21–29
- [17] Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., Otsu M., Hara K., Ueki K., Sugiura S., Yoshimura K., Kadowaki T., Nagai R.: CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.*, 2009; 15: 914–920
- [18] Patel S., Chung S.H., White G., Bao S., Celermajer D.S.: The “atheroprotective” mediators apolipoprotein A-I and Foxp3 are over-abundant in unstable carotid plaques. *Int. J. Cardiol.*, 2009; (w druku)
- [19] Robertson A.K., Hansson G.K.: T cells in atherogenesis: for better or for worse? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2421–2432
- [20] Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M.: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.*, 1995; 155: 1151–1164
- [21] Sasaki N., Yamashita T., Takeda M., Shinohara M., Nakajima K., Taka H., Usui T., Hirata K.: Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2009; 120: 1996–2005
- [22] Shim W.S., Kim H.J., Kang E.S., Ahn C.W., Lim S.K., Lee H.C., Cha B.S.: The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2006; 73: 284–291
- [23] Steffens S., Burger F., Pelli G., Dean Y., Elson G., Kosco-Vilbois M., Chatenoud L., Mach F.: Short-term treatment with anti-CD3 antibody reduces the development and progression of atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2006; 114: 1977–1984
- [24] Svec P., Vársárhelyi B., Pászthy B., Körner A., Kovács L., Tulassay T., Treszl A.: Do regulatory T cells contribute to Th1 skewness in obesity? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2007; 115: 439–443
- [25] Taleb S., Herbin O., Ait-Oufella H., Verreth W., Gourdy P., Barateau V., Merval R., Esposito B., Clément K., Holvoet P., Tedgui A., Mallat Z.: Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 2691–2698
- [26] Tanigawa T., Iso H., Yamagishi K., Muraki I., Kawamura N., Nakata A., Sakurai S., Ohira T., Shimamoto T.: Association of lymphocyte sub-populations with clustered features of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis*, 2004; 173: 295–300
- [27] Tian Y., Yuan Z., Liu Y., Liu W., Zhang W., Xue J., Shen Y., Liang X., Chen T., Kishimoto C.: Pioglitazone modulates the balance of effector and regulatory T cells in apolipoprotein E deficient mice. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2009; (w druku)
- [28] van Puijvelde G.H., Hauer A.D., de Vos P., van den Heuvel R., van Herwijnen M.J., van der Zee R., van Eden W., van Berkel T.J., Kuiper J.: Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis. *Circulation*, 2006; 114: 1968–1976
- [29] van Puijvelde G.H., van Es T., van Wanrooij E.J., Habets K.L., de Vos P., van der Zee R., van Eden W., van Berkel T.J., Kuiper J.: Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T cell regulation and reduces atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 2677–2683
- [30] Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J.: How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 523–532
- [31] Winer S., Chan Y., Paltser G., Truong D., Tsui H., Bahrami J., Dorfman R., Wang Y., Zielinski J., Mastrorandi F., Maezawa Y., Drucker D.J., Engleman E., Winer D., Dosch H.M.: Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.*, 2009; 15: 921–929
- [32] Xie J.J., Wang J., Tang T.T., Chen J., Gao X.L., Yuan J., Zhou Z.H., Liao M.Y., Yao R., Yu X., Wang D., Cheng Y., Liao Y.H., Cheng X.: The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE(-/-) mice. *Cytokine*, 2010; 49: 185–193
- [33] Yang K., Li D., Luo M., Hu Y.: Generation of HSP60-specific regulatory T cell and effect on atherosclerosis. *Cell. Immunol.*, 2006; 243: 90–95

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

