

Laboratorinė medicina.
2010, t. 12, Nr. 4(48), p. 198–201.

Imuninės ląstelės ir jų vaidmuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezėje

**Laimutė Jurgauskienė
Radvilė Malickaitė**

Santrauka

LOPL yra ne tik lokali lėtinė progresuojanti uždegiminė kvėpavimo takų liga, bet ir turi sisteminės uždegiminės ligos požymių, nes pažeidžia ir kitus organus, įtraukdama regioninius limfmazgius, plaučių kraujagysles. Nustatyta, kad sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) pagrindiniai ląsteliniai lėtinio kvėpavimo takų uždegimo komponentai yra neutrofilai, makrofagai bei CD8⁺ T limfocitai, be to, randama CD4⁺ T limfocitų ir B limfocitų. Tai leistų teigti, jog įgytas imuninis atsakas aktyviai dalyvauja ligos patogenezėje. Esant LOPL, ląstelės yra aktyvintos ir, palyginti su ramybės būsenos ląstelėmis, jos gamina daugiau citokinų – IL-6, TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1, GM-CSF ir kt. Sergančiam LOPL pacientui virusai ar bakterijos gali sukelti antigeninę stimuliaciją, tačiau jų vaidmuo šiuo atveju kol kas neaiškus. Antigeno, sukeliančio LOPL, prigimtis nežinoma, o sukaupta informacija apie šia liga sergančių asmenų limfocitų aktyvaciją leidžia daryti prielaidą apie galimą autoimuninio proceso vystymąsi. Aprašytas genetinis imlumas šiai ligai, įvairiais klinikiniais tyrimais yra nustatyta ir nemažai su LOPL susijusių menamų genų. Tačiau tolesnius molekulinis ir genetinius tyrimus sunkina poligeninė šios ligos etiologija. Iki šiol neaišku, kodėl vieni rūkaliai susergera LOPL, o kiti – ne, todėl detali įvairių mediatorių pokyčių analizė, kokia linkme pakrypsta imuninis atsakas (Th1, Th2, Th17, Tc1 ar Tc2 kryptimi), galėtų paaiškinti ligos vystymosi skirtumus, leistų efektyviau kontroliuoti uždegimą.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, limfocitai, citokinai, uždegiminės ląstelės.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) išlieka aktualia šių dienų problema, nes mūsų visuomenė sensta, nemažėja ir rūkalių. Įvairių autorių duomenimis, LOPL serga nuo 4 % iki 14 % Lietuvos gyventojų ir kasmet nuo jos miršta apie vieną tūkstantį žmonių [1]. Didelis sergamumas ir mirštamumas nuo šios ligos skatina giliau nagrinėti jos patogenezę ir ieškoti efektyvesnių gydymo priemonių ligai kontroliuoti.

Tyrimai rodo, kad LOPL yra ne tik lokali lėtinė progresuojanti uždegiminė kvėpavimo takų liga, bet turi ir sisteminės uždegiminės ligos požymių, nes pažeidžia ir kitus organus, įtrauk-

dama regioninius limfmazgius, plaučių kraujagysles. Neabejotinas įtakos LOPL vystytis turi rūkymas, tačiau tik 15–20 % rūkalių susergera LOPL. Kodėl ne visi rūkaliai susergera, iki šiol neaišku.

Sergamumą LOPL gali skatinti išoriniai veiksniai, pavyzdžiui, rūkymas, infekcija, žalingi profesiniai veiksniai, socialinis ir ekonominis statusas, arba vidiniai – genetiniai veiksniai, imuninio atsako savitumas, taip pat įvairūs veiksnių deriniai. Todėl ir uždegimas nėra vienodas visiems ligoniams. Būtų galima išskirti imuninio ir infekcinio uždegimo fazes. Ligos pradžioje vyrauja lėtinis imuninis uždegimas, o ligai paūmėjus prisideda ir

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikos Širdies chirurgijos centras
Clinic of Cardiovascular Diseases
Heart Surgery Centre at the Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: laimute.jurgauskiene@santa.lt

infekcinis uždegimas, trunkantis ilgesnį laiką [2].

Šiandien žinoma, kad sergant LOPL lėtinio kvėpavimo takų uždegimo pagrindiniai ląsteliniai komponentai yra neutrofilai, makrofagai, $CD8^+$ ir $CD4^+$ T limfocitai bei B limfocitai. Tai leistų teigti, jog ne tik įgimtas, bet ir įgytas imuninis atsakas aktyviai dalyvauja ligos patogenezėje [3, 4]. Tyrimais nustatyta, kad sergant šia liga įvairios ląstelės gamina daugiau tokių citokinių kaip IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1, TGF- β 1, GM-CSF [5]. K. F. Chung pažymi, kad jau sveikų rūkalių bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystyje randami didesni TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ir MCP-1 kiekiai, palyginti su nerūkančių žmonių. Taip pat nustatyta, kad tiek rūkalių, tiek sergančių LOPL pacientų alveoliniai makrofagai uždegimą slopinančio citokino IL-10 gamina daugiau nei sveikų nerūkančių žmonių ląstelės [6]. Šie radiniai patvirtina neabejotiną rūkymo įtaką lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vystymuisi.

Išskiriamas didesnis kiekis IL-8 – CXC chemokino, neutrofilų chemoatraktanto ir jų aktyviklio – į plaučius pritraukia daugiau neutrofilų, kurie gamina endogeninius oksidantus. Kartu veikia IL-1, gaminamas įvairių ląstelių (monocitų/makrofagų, fibroblastų, T ląstelių, neutrofilų ir plaučių epitelinių ląstelių); dėl šio citokino iš kaulų čiulpu išmetama daugiau neutrofilų, jie skatina audinių bei imunines ląsteles gaminti kitus citokinus – IL-1, -2, -3, -4, -5, -6 ir -8, RANTES, GM-CSF, INF- γ , TNF ir PDGF. V. Kim ir kt. rašo, kad LOPL atveju IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10, chemokino CCL18 kiekiai indukuotuose skrepliuose, BAL ir periferiniame kraujyje yra padidėję, tačiau šie biologiniai žymenys nėra specifiniai lėtinės obstrukcinės plaučių ligai arba nenurodo kokios nors atskiros šios ligos uždegiminio proceso stadijos ir gali būti gaminami kaip atsakas į bet kurį tiek infekcinį, tiek audinio pažeidimo uždegiminį stimulą [7]. Kai kurių citokinių įtaka plaučių funkcijai yra įrodyta, pavyzdžiui, aprašytas atvirkštinis ryšys tarp padidėjusio serumo IL-6 koncentracijos bei forsuoto iškvėpimo tūrio per sekundę (FEV $_1$) – vieno iš pagrindinių rodiklių, leidžiančių įvertinti ventiliacinę plaučių funkciją [5, 8]. Vis dėlto, kaip teigia V. Kim ir kt., kad būtų atskleistas citokinių vaidmuo LOPL etiologijoje, reikia atlikti tikslesnę šių ar kitų biologinių žymenų analizę [7].

LOPL būdingas ne tik neutrofilų antplūdis ir padidėjęs IL-8 kiekis

plaučių parenchimoje, bet ir didesnis makrofagų bei $CD8^+$ limfocitų skaičius kvėpavimo takuose. Aktyvinti makrofagai išskiria nemažai matrikso metaloproteinazių (MMP1, MMP2, MMP9, MMP12 ir MMP15), kurios ardo plaučių audinį. Be to, teigiama, kad padidėję IL-6 ir IL-8 kiekiai slopina neutrofilų apoptozę plaučiuose ir lemia nuolat išliekantį neutrofilų sukeltą uždegimą ir matrikso remodeliavimą [5, 6].

Tyrimais nustatyta, kad neutrofilai ir makrofagai sintetina ir išskiria proteinazes, kurios ardo plaučių audinį, skatina fibrozę ir kvėpavimo takų remodeliavimą, perteklinę gleivių sekreciją [2, 5, 9]. Teigiama, kad $CD8^+$ T limfocitai gali skatinti alveolių sienelių endotelio ir epitelio ląstelių apoptozę, t. y. lemti neinfekcinį alveolių sienelių irimą ir emfizemos vystymąsi [5, 6].

Literatūroje nurodoma, kad sergant LOPL virusai ar bakterijos gali sukelti antigeninę stimuliaciją, tačiau jų vaidmuo šiuo atveju kol kas neaiškus [9, 10]. Manoma, kad plaučių audinį mikroorganizmai žaloja ne sukeldami patį pažeidimą, o kostimuluodami arba dėl molekulinės mimikrijos (mikroorganizmo antigeninių determinantų panašumo į šeimininko ląstelių komponentus) jį palaikydami [9, 11]. Plaučių audinio pažeidimas gali sukelti savų antigenų struktūrinius pokyčius, lemti naujų kryžmiškai reaguojančių antigenų (neantigenų) formavimąsi arba sekvestruotų antigenų (normaliai nepatenkančių į cirkuliaciją) išsiskyrimą. Tokie antigenai gali būti atpažįstami autoreaktyvių T limfocitų, kurie yra aktyvinami ir sukeliama jų proliferacija [2, 9].

Be to, teigiama, kad net stabilios LOPL metu tiriant morfologiškai nustatomas lėtinis uždegimas, kurio ne tik paleidžiamasis mechanizmas, bet ir tolesnė imuninė reguliacija nėra visiškai aiški. Taigi neatmetinas literatūroje pasirodžiusios hipotezės apie tokios sudėtingos ir kompleksinės ligos kaip LOPL patogenezėje dalyvaujančius autoimuninio atsako mechanizmus.

Pastebėtas genetinis imlumas šiai ligai. Kaip teigia M. G. Cosio ir kt., rūkymas gali sukelti LOPL veikdamas per tokius epigenetinius veiksmus kaip chromatino acetilinimas [12]. Kol kas vienintelis genetinis veiksnys, kurio įtaka šiai ligai jau įrodyta, yra 1 antitripsino trūkumas plazmoje dėl šį baltymą koduojančio geno mutacijų [2, 13, 14]. Įvairiais klinikiniais tyrimais yra nustatyta nemažai su LOPL susijusių me-

namų genų, tolesnius molekulinis ir genetinius tyrimus sunkina poligeninė šios ligos etiologija. Todėl šiuo metu vienas svarbiausių etapų atliekant menamų LOPL genų analizę yra tinkamai parinkti LOPL fenotipą, veikiamą genetinių, aplinkos veiksnių bei jų tarpusavio sąveikos [13, 15].

Šiandien jau nebediskutuojama, kad lėtinis uždegimas yra svarbiausia LOPL patogenezės dalis. Užsitęsęs nekontroliuojamas uždegiminis imuninis procesas kelia grėsmę susirgti autoimunine liga. Lucy Smyth ir kt. rašo, kad $CD4^+$ T limfocitai tampa svarbūs autoimuniniam procesui, kai per ŽLA kompleksą ir kostimuliacinius signalus jie aktyvinami autologinių peptidų [3]. Aktyvinti T helperiai gamina uždegiminius citokinus, kurie ir koordinuoja uždegiminių ląstelių aktyvinimo ir kitų vyksmų grandinę.

Žinoma, kad po kontakto su antigeną pateikiančia ląstele efektorinėse ląstelėse sužadina citokinių gamybą, sukuriama tam tikrą mikroaplinką. Taigi, svarbu diferencijuoti imuninio atsako tipą vietinio uždegimo židinyje nustatant, kurio tipo helperiams būdinga citokinių gamyba vyrauja. Pirmo tipo helperiams (Th1) būdinga uždegimą skatinančių citokinių – gama interferono (INF- γ), interleukino 12 (IL-12), navikų nekrozės faktoriaus beta (TNF- β) gamyba, antro tipo helperiams (Th2) – citokinių, slopinančių uždegimą ir palaikančių antikūnų gamybą (interleukinų IL-4, IL-5, IL-10 ir IL-13), o Th17 išskiria IL-6 ir IL-17. Pirmo tipo helperių produkuojami citokinai būdingi ląsteliniam imuniniam atsakui, nukreiptam prieš viduląstelinius patogenus, tačiau nekontroliuojamas Th1 imuninis atsakas gali lemti ir autoimuninių ligų, pavyzdžiui, reumatoidinio artrito (RA), išsėtinės sklerozės, diabeto, vystymąsi. Antro tipo – humoralinis atsakas, t. y. atsakas antikūnų sinteze, yra atsakingas už imunitetą prieš neląstelinius patogenus, tačiau užsitęsęs Th2 atsakas gali sukelti alergiją, astmą ir atopinį dermatitą, kas taip pat galėtų skatinti autoimuninės ligos vystymąsi [17]. Neseniai identifikuotos Th17 ląstelės yra atsakingos už imuninį atsaką į neląstelinius patogenus, tokius kaip grybeliai ar bakterijos, tačiau užsitęsęs jis gali sukelti ir autoimunines ligas (žr. lentelę).

Teigiama, kad $CD4^+$ ląstelės, žinomos kaip T reguliacinės, gali slopinti autoreaktyvių limfocitų vystymąsi, gamindamos tirpius inhibicinius mediatorius, pavyzdžiui, IL-10, arba trukdydamos aktyvinančiam ląstelių

kontaktui su antigeną pateikiančia ląstele (APL) per koreceptorių CTLA-4 (citotoksiniškas su T limfocitu asocijuotas antigenas 4). CTLA-4 yra kostimuliacinis baltymas, per CD80 bei CD86 molekules perduodantis slopinamąjį signalą APL. Priešingai, CD28 koreceptoriaus signalas APL yra stimuliuojamasis [3].

Istoriškai CD8⁺ T limfocitai buvo apibrėžiami kaip vienalytė citotoksinų ląstelių populiacija, gaminanti labai ribotą citokinių skaičių. Neseniai paaiškėjo, kad ir CD4⁺, ir CD8⁺ T limfocitai gamina dviejų tipų limfokinus ir pagal juos gali būti skirstomi į Tc1 ir Tc2 fenotipus. Teigiama, kad CD8⁺ T ląstelės, kurios gamina IFN- γ , bet ne IL-4, yra priskiriamos citotoksiniams Tc1 tipo ląstelėms, ir ląstelės, gaminančios IL-4, bet ne IFN- γ , yra Tc2 tipo [6, 17].

M. Vukmanovic-Stejic ir kt. nurodo, kad šios subpopuliacijos skiriasi ir fenotipiškai: pavyzdžiui, Tc2 ląstelės ekspresuoja CD30 ir CD40 ligandus daug stipriau nei Tc1 limfocitai. Palyginę Tc1 ir Tc2 ląstelių klonų citotoksininį pajėgumą bei perforino ir Fas L gamybą, mokslininkai daro išvadą, kad funkcinės abiejų subpopuliacijų sąvaybės vis dėlto yra panašios [17].

Kaip žinoma, citokinai skatina imuninių ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją, skatina arba slopina kitų citokinių gamybą. Išskiriamų citokinių kiekis ir poveikis gali skirtis lokaliame uždegimo židinyje ir kraujyje – nelygu, kokios ir kaip stipriai yra aktyvintos ląstelės, gaminančios citokinus.

Apibendrinami savo tyrimo rezultatus, B. Barcelo ir kt. teigia, kad sergančių LOPL pacientų CD4⁺ ir CD8⁺ T limfocitai periferiniame kraujyje yra aktyvinti; dar ryškesnė aktyvacija yra pačioje uždegimo vietoje, t. y. plaučiuose, arba BAL skystyje. Tyrėjai teigia, kad tiek BAL skystyje, tiek kraujyje randama daugiau CD8⁺ ląstelių, be to, nustatyti didesni antro tipo citotoksinų limfocitų (Tc2) gaminami citokinių kieki (IL-4, IL-10 ir iš dalies IL-13) padidina šių ląstelių atsparumą apoptozei, pailgindami jų gyvenimo trukmę ir palaikydami plaučių audinio griaunamąją funkciją [18].

Literatūroje aprašyta neigiama koreliacija tarp audinių infiltruojančių CD8⁺ T limfocitų tankio plaučių audinyje sergant LOPL ir plaučių funkcijos, t. y. kuo didesnis CD8⁺ tankis, tuo mažesnis FEV₁ [15]. Nuomonės dėl uždegimo židinyje dominuojančio imuninio atsako tipo išsiskiria: dalis tyrėjų yra tos nuomonės, kad LOPL yra būdingesnis Th1 atsakas, kiti dominuojančių laiko Tc2 atsaką. Neseniai ap-

Lentelė. T limfocitų subpopuliacijos ir jų gaminami citokinai
Table. Populations and cytokine production of T lymphocytes

Th1	Th2	Th17	Tc1	Tc2
IL-2	IL-4	IL-17A	INF-	IL-4
IL-3	IL-5	IL-17F	TNF-	IL-5
INF-	IL-6	IL-22		IL-10
TNF-	IL-10	IL-26		IL-13

rašyta nauja efektorinių CD4⁺ T limfocitų subpopuliacija, pasižyminti stipriai uždegimą palaikančiu funkcinio aktyvumu [7]. Šios ląstelės įvardytos kaip Th17 ląstelės, gaminančios IL-17A ir IL-17F. Teigiama, kad visos CD4⁺ T efektorinių ląstelių populiacijos (Th1 ir Th2) gamina šiuos citokinus, be to, IL-17 yra gaminamas ir kitų kraujodaros ląstelių, įskaitant CD8⁺ T limfocitus, T limfocitus, NK ląsteles bei neutrofilus. Uždegiminį aktyvumą Th17 ląstelės igauna veikiamos uždegimą palaikančių citokinių – IL-6, IL-17A, IL-17F, GM-CSF ir TNF komplekso. Šios ląstelės ekspresuoja receptorių monocitų, makrofagų bei dendritinių ląstelių gaminamiems IL-18 ir IL-23. IL-17 yra potencialiai bronchų epitelio ląstelių gaminamo IL-6 induktorius, kartu IL-6 ir IL-17 skatina plaučių epitelio ląsteles gaminti mucinus MucAC ir Muc5B, o IL-17 – gaminti neutrofilus pritraukiantį chemokiną CXCL8 [7].

Manoma, kad nustačius vyraujančius citokinus LOPL atveju būtų galima spręsti apie ligos eigą, prognozuoti jos baigtį, gauti informacijos pasirenkant gydymo taktiką.

Pastaruoju metu išaiškinta CD4⁺CD25⁺ T limfocitų subpopuliacija, žinoma kaip T reguliacinės ląstelės (Treg), kurios turi stiprų uždegimo slopinamąjį ir imunomoduliuojamąjį poveikį. Šių ląstelių stoka gali sumažinti imuninės sistemos toleranciją autoantigenams ir tokiu būdu sukelti imuninį atsaką į juos. Be to, jau žinoma, kad šių reguliacinių ląstelių populiacija nėra vienalytė. Ją sudaro, kaip teigia B. Baraldo ir kt., natūraliai atsirandančios (nTreg) ir adaptacinės (iTreg) ląstelės [19]. M. G. Cosio nurodo, kad yra dar ir kitos reguliacinių ląstelių populiacijos – CD8⁺ T limfocitai bei NK reguliacinės ląstelės [12].

Nustatyta, kad Treg ląstelių yra daugiau sveikų normalios plaučių funkcijos rūkalių nei niekada nerūkiusių asmenų bandiniuose. Tai rodo, kad Treg ląstelės galėtų reguliuoti procesus, apsaugodamos T ląsteles, kad neišsivystytų imuninė reakcija normalios plaučių funkcijos rūkalių plaučiuose [12]. M. G. Cosio teigia,

kad normalios plaučių funkcijos rūkalių bandiniuose, palyginti su niekada nerūkiusių asmenų, daugiau randama ir kitų reguliacinių ląstelių, pavyzdžiui, CD8⁺ T limfocitų. Šių ląstelių yra nedaug, jos sudaro vos 5 % visų kraujo arba BAL skysčio T ląstelių [20]. CD8⁺ T limfocitai turi stiprų uždegimo slopinamąjį poveikį ir prisideda prie ląstelių medijuoto imuninio atsako slopinimo. J. Pons tyrimų duomenimis, T limfocitai aktyviai dalyvauja epitelio audinių homeostazėje, apsaugodami nuo rūkymo sukeltamų pažeidimų, ir regeneracijoje. Manoma, kad šių ląstelių reguliavimo sutrikimai yra svarbi LOPL patogenezės grandis [20]. Kaip teigia S. Baraldo ir kt., tai leidžia daryti prielaidą, kad rūkalių T limfocitai yra daugiau ar mažiau aktyvinti, tačiau nepaisant didelio rūkymo stažo ši aktyvacija yra prislopinama Treg limfocitų [19]. Kita vertus, rūkalių, kurie serga LOPL ir neturi efektyvaus Treg atsako, imuninė reakcija nevaldomai progresuoja, skatindama T ląstelių virtimą, kaip rašo B. Barcelo ir kt., „į galutinės diferenciacijos citotoksininį fenotipą CD8⁺CD45RA⁺, kuriam būdinga gausi viduląstelinė citoplazminė perforinų ir granzimų gamyba, turinti stiprų potencialą pažeisti plaučių audinį“ [21].

B. Barcelo, apžvelgęs darbus, kuriuose buvo tyrinėjami LOPL pacientų citokinai, konstatuoja, kad įvairių tyrėjų pateikiami duomenys yra gana prieštaringi. Jo nuomone, nesutapimų atsirado dėl to, kad tyrėjai buvo pasirinkę skirtingą tiriamąją medžiagą (kraują, BAL skystį iš bronchų arba alveolių, histologinę medžiagą), analizavo skirtingų subpopuliacijų (CD4⁺, CD8⁺) išskiriamus citokinus ir (arba) tyrė siaurą citokinių spektrą [18]. Taigi, griežčiau atsirinkus tyrimo objektus, būtų galima gauti vertingos medžiagos, tiksliau apibrėžiančios patologinius LOPL mechanizmus.

IŠVADOS

Sergant LOPL uždegimo procese dalyvauja įvairios ląstelės: neutrofilai,

makrofagai, CD8⁺ ir CD4⁺ T limfocitai, B limfocitai. Jos yra aktyvios ir gamina įvairius citokinus. Visos ląstelės pagal tai, kur jos yra (lokaliam uždegimo židinyje – infiltruoja plaučių audinį, ar kraujyje), atlieka tam tikrą vaidmenį LOPL patogenezėje.

Rasti didesni Treg ląstelių kiekiai sveikų normalios plaučių funkcijos rūkalių bei LOPL sergančių pacientų bandiniuose leidžia daryti prielaidą, jog šios ląstelės aktyviai dalyvauja ligos patogenezėje ir vienai ar kitaip lemia uždegimo vystymąsi.

Aktyvios ląstelės gamina citokinus, kurie savo ruožtu skatina kitų citokinių gamybą. Kad geriau suprastume LOPL patogenezę ir efektyviau kontroliuotume gydymą, svarbu išaiškinti, kokie chemokinais ir citokinai, kokios audinių infiltruojančios imuninės ląstelės vyrauja vienu ar kitu ligos vystymosi etapu. ◆

Gauta: 2010 06 10
Priimta spaudai: 2010 12 22

LITERATŪRA

- Malakauskas K, Sakalauskas R. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. *Medicina* 2005; 41(2): 171–9.
- Danila E. Uždegimo slopinimas sergantiesiems lėtine obstrukcine plaučių liga, ar jau išspręstas klausimas? *Gydymo menas* 2008; 3: 56–9.
- Smyth LJC, Starkey C, Vestbo J, Singh D. CD4 – regulatory cells in COPD patents. *American College of Chest Physicians*, 2007; 2: 156–63.
- Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Casio M. Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58: 832–4.
- Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 114(18): 222–32.
- Chug KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl 34): 50s–9.
- Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 478–85.
- Wielders PLML, Dekhuijzen PNR. Disease monitoring in chronic obstructive pulmonary disease: is there a role for biomarkers? *Eur Respir J* 1997; 10: 2443–5.
- Urbanienė D, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. Autoimuninio mechanizmo reikšmė obstrukcinės plaučių ligos patogenezėje. *Medicina* 2005; 41(3): 190–5.
- Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1112–9.
- Barnes PJ, Cosio MG. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS Med* 2004; 1(1): e20: 025–7.
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2445–54.
- Babušytė A, Šitkauskienė B, Sakalauskas R. Genetinių pokyčių ypatybės sergant lėtine obstrukcine plaučių liga. *Medicina* 2006; 42(7): 527–35.
- Serapinas D, Šitkauskienė B, Sakalauskas R. Alfa antitripsino fenotipų reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezėje. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija* 2007; 2(2): 5–7.
- Dumčius S. Gliukokortikoidų vaidmuo gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą. *Gydymo menas* 2007; 2: 8–9.
- Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiuvėnas V. Klinikinės imunologijos įvadas. Kaunas: Šviesa, 2001.
- Vukmanovic-Stejic M, Vyas B, Gorak-Stolinska P, Noble A, Kemeny DM. Human Tc1 and Tc2/Tc0 CD8 T-cell clones display distinct cell surface and functional phenotypes. *Blood* 2000; 95(1): 231–40.
- Barcelo B, Pons J, Fuster A, Sauleda J, Noguera A, Ferrer JM, Agusti AGN. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2006; 145: 474–9.
- Baraldo S, Saetta M. To reg or not to reg: that is the question in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 486–8.
- Pons J, Sauleda J, Ferrer JM, Barcelo B, Fuster A, Regueiro, et al. Blunted T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25: 441–6.
- Barcelo B, Pons J, Ferrer JM, Sauleda J, Fuster A, Agusti AGN. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2008; 31: 555–62.

Summary

IMMUNE CELLS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Laimutė Jurgauskienė, Radvilė Malickaitė

It has been convincingly demonstrated that in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic inflammation is present not only in the lung but extends outside the organ, involving regional lymph nodes and systemic circulation. Inflammatory cell profile in patients with COPD had higher numbers of B and CD4⁺, and especially CD8⁺ T lymphocytes, neutrophils, macrophages and it shows that innate immunity also plays a key role in pathogenesis of this disease. Inflammatory cells, which participate actively in the inflammatory response that characterizes COPD, produce a number of cytokines such as IL-6, TNF- α , IL-1, TGF- β 1, GM-CSF etc. Antigens causing COPD are debated. Chronic obstructive pulmonary disease is caused by the interaction of genetic susceptibility with environmental factors

(especially smoking); however, genetic features of COPD disease still remain unknown. A large number of candidate genes for chronic obstructive pulmonary disease have already been identified in many experimental and clinical studies; however, polygenic etiology of chronic obstructive pulmonary disease is the main reason for conflicting molecular and genetic findings.

Since the pathology of COPD is that of a chronic inflammatory process with tissue damage and repair processes, it is not surprising that many cytokines play a role in this condition. One of the main focuses of research on cytokines is the determination of ways in which the effects of these cytokines or their production may be regulated.

Keywords: COPD, lymphocytes, cytokines, inflammatory cells.