

(72)

Rola chemokin w schorzeniach narządu wzroku. Część I.

Budowa i znaczenie chemokin w wybranych jednostkach chorobowych

The role of chemokines in ocular diseases. Part. I. *Structure and role of chemokines in chosen diseases*

Roman Malesiński¹, Małgorzata Mrugacz², Alina Bakunowicz-Łazarczyk²

¹Z Oddziału Chorób Oczu Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Białymstoku
Ordynator: dr n. med. Bogusław Żywalewski

²Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Summary: The chemokines are a large family of chemotactic cytokines produced by leucocytes, fibroblasts, keratinocytes and the others tissue cells. Chemokines stimulate and regulate leucocytes migration in inflammations. All the described human chemokines transmit intracellular signals by binding and activating specific G protein-coupled receptors on the cell surfaces of their target cells. Chemokines are involved in variety of inflammatory and autoimmune diseases.

Słowa kluczowe: chemokiny, chemotaksja, antagoniści.
Key words: chemokines, chemotaxis, antagonists.

Chemokiny (tab. I) to białka należące do cytokin, mające działanie chemotaktyczne w stosunku do komórek odpowiedzi immunologicznej, ułatwiające przechodzenie tych komórek przez ściany naczyń oraz aktywujące je. Z powodu niskiej masy cząsteczkowej dawniej nazywano je małymi cytokinami. Obecnie zidentyfikowano ponad pięćdziesiąt chemokin. Odgrywają one kluczową rolę w reakcjach zapalnych, odpornościowych, krwiotwórczych, limfopoezie, a także reakcjach przeciwnowotworowych i odrzutu przeszczepu (1).

Zlokalizowano większość genów w genomie człowieka kodujących chemokiny. Geny chemokin CCL znajdują się na chromosomie 17q12-13, z wyjątkiem CCL24/ eotaksyna-2 i CCL26/ eotaksyna-3 zlokalizowanych na chromosomie 7q11, CCL19/ MIP 3 beta, CCL21/ 6CKine, CCL27/ ESkina zlokalizowanych na chromosomie 9p13 oraz CCL17/ TARC CCL22/ MDC zlokalizowanych na chromosomie 16q13. Większość genów kodujących chemokiny CXCL jest zlokalizowana na chromosomie 4q21, wyjątkami są CXCL12/ SDF 1alfa (chromosom 10q11), CXCL14/ brak (chromosom 5q31) i CXCL16/ SR-PSOX (chromosom 17p13). Geny chemokin XCL znajdują się na chromosomie 1q24, a chemokin CX3C (CX3CL1/fraktalkiny) – na chromosomie 16q13 (2).

Chemokiny aktywują populacje leukocytów poprzez wpływ na ich proliferację i różnicowanie. Oddziałują także na procesy angiogenezy, biorą udział w tworzeniu przerzutów nowotworowych. Aktywność chemokin związana jest z pobudzeniem specyficznych dla nich receptorów błonowych. Profil ekspresji tych receptorów decyduje o wrażliwości komórek na bodziec chemotaktyczny. Che-

mokiny charakteryzują się pleiotropizmem, czyli różnicowaniem oddziaływania w zależności od typu komórki docelowej oraz obecności kofaktorów i modulatorów. Ta sama chemokina może oddziaływać na różne typy komórek i wywoływać różne efekty. Wszystkie chemokiny przekazują sygnał do wnętrza komórki poprzez oddziaływanie ze swoistymi receptorami związanymi z białkami Gi obecnymi na powierzchni komórki. Dotychczas zidentyfikowano dwadzieścia receptorów dla chemokin. Niektóre wiążą tylko jedną chemokinę, inne całą podrodzinę, na przykład chemokiny CC (są to receptory CCR) lub CXC (są to receptory CXCR). Wiele chemokin ma podobne właściwości fizjologiczne, działa na te same receptory, w określonych warunkach wywołuje ten sam efekt w komórce docelowej. Zjawisko to nosi nazwę redundacji. Aktywność chemokin kontrolowana jest szeregiem pozytywnych i negatywnych sprzężeń zwrotnych, przy czym wzajemne oddziaływanie może być zarówno antagonistyczne, jak i synergistyczne (1).

Budowa i działanie chemokin

Cechą charakterystyczną budowy chemokin są dwa mostki dwusiarczkowe tworzone przez cztery cząsteczki cystein. Ze względu na liczbę cystein oraz liczbę aminokwasów między dwoma pierwszymi cysteinami wyróżnia się cztery podrodziny chemokin (1).

1. Chemokiny C (zwane również gamma).
2. Chemokiny CC (beta).
3. Chemokiny CXC (alfa).
4. Chemokiny CX3C (sigma).

Chemokiny Chemokines	Typ Type	Synonimy Synonyms	Komórki wytwarzające Producing cells	Receptor Receptor	Komórki docelowe Destination cells
Chemokiny CXC (alfa)					
CXCL1	I	GRO-alfa, MGSA, N51/KC, MIP-2	M/Ma, K, KN, KŚ	CXCR2	N, L, M, E
CXCL2	I	GRO-beta, MIP-2 alfa	M/Ma, K, KN, KŚ	CXCR2	N, L, M, E
CXCL3	I	Gro-gamma, MIP-2 beta	M/Ma, K, KN, KŚ	CXCR2	N, L, M, E
CXCL4	I	PF-4	Meg, P	Nieznany	M, N
CXCL5	I	ENA-78	KN, F	CXCR1, CXCR2	N, L, M, E
CXCL6	I	GCP-2	M/Ma, KN, F	CXCR1, CXCR2	N
CXCL7	I	PBP, CTAP-III, beta-TG, NAP-2	P	CXCR1, CXCR2	N
CXCL8	I	IL-8	M, T, F, KŚ, KN, K, H, Ch	CXCR1, CXCR2	N
CXCL9	I	MIG	M/Ma, KN, KŚ, K, T, N, F, H	CXCR3	T, NK
CXCL10	I	IP10, CRG-2	M/Ma, KN, KŚ, K, T, N, F, H	CXCR3	T, NK
CXCL11	I	I-TAC, beta-R1, IP9, H174	KZ grasicy, F	CXCR3	
CXCL12	K	SDF-1 alfa, SDF-1 beta, PBSF	KZ narządów krwiotwórczych	CXCR4	T, B, Thy
CXCL13	K	BCA-1, BLC	FDC	CXCR5	B, T
CXCL14	I/ k	BRAK, BMAC, bolekinia	KN, nerka	Nieznany	
CXCL15	K	Lungkina	KN dróg oddechowych	Nieznany	
CXCL16	K	SR-PSOX			
Chemokiny CC (beta)					
CCL1	I	I-309, TCA-3	T, M	CCR8	Th2, M
CCL2	I	MCP-1, MCAF, JE	F, KŚ, M/ Ma, N, K	CCR1, CCR2	M, T, NK, KD, B
CCL3	I	MIP-1 alfa, MIP-1 alfa S, LD78 alfa	M, KD, T, B, NK, G, P, KŚ, KN, K, F	CCR1, CCR5	M, T, B, N, E
CCL4	I	MIP-1 beta	M, KD, T, B, NK, G, P, KŚ, KN, K, F	CCR5, CCR8	CD8+
CCL5	I	RANTES	Ma, KN, KŚ, P, E	CCR1, CCR3, CCR5	T, E, B, M, KD
CCL6	I	C10, MRP-1		Nieznany	
CCL7	I	MCP-3	F, M, P, KN	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	M, T, NK, E, B, KD
CCL8	I	MCP-2	F, N	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	M, T, E, B, KD
CCL9	I	MRP-2, MIP-1 gamma	Ma	CCR1	L, M, N
CCL10	I	Chemokina nieznana, nazwa zarezerwowana		Nieznany	
CCL11	I	Eotaksyna	KN, F, KMG, KT, Ma	CXCR3, CCR3, CCR5	E, KT
CCL12	I	MCP-5	Ma, KZ	CCR2	M, T, B, E
CCL13	I	MCP-4	KŚ, F, KN	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	M, T, NK, E, B
CCL14	K	CC-1, HCC-1, NCC-1, NCC-2, Ckbeta1, MCIF	M	CCR1	M

Chemokiny Chemokines	Typ Type	Synonimy Synonyms	Komórki wytwarzające Producing cells	Receptor Receptor	Komórki docelowe Destination cells
CCL15	K	HCC-2, leukotaktyna-1, MIP-5, CC-2, NCC-3, MIP-1sigma	T, B, NK, KD	CCR1, CCR3	T, M, N
CCL16	I/ k	HCC-4, LEC, NCC-4, LMC, monotaktyna-1		CCR1	M/ Ma
CCL17	I	TARC	KDG	CCR4	T, Thy
CCL18	K	DC-CK-1, PARC, MIP-4, AMAC-1, ck7	M, D	Nieznany	
CCL19	K	MIP-3 beta, ELC, exodus-3, ckbeta 11	KD	CCR7	T, KD
CCL20	K	MIP-3 alfa, LARC, exodus-1, ST38	Obwodowe narządy limfatyczne	CCR6	
CCL21	K	6Ckine,SLC, exodus-2, TCA4	KD, KDG	CXCR3, CCR7	T, KD, B, NK
CCL22	I/ k	MDC, dc/ beta-ck, abcd-1	Mo, Ma	CCR4	KD, T, N
CCL23	K	MPIF-1, MIP-3, ckbeta8-1	KŚ, Mo	CCR1	T, Mo
CCL24	I	MPIF-2, eotaksyna-2, ckbeta6	B	CCR3	E, B, Th2, KD
CCL25	K	TECK, ckbeta15	KDG, KN	CCR9	Ma, KD, Thy
CCL26	I	Eotaksyna-3, MIP-4 alfa		CCR3	
CCL27	K	ESkina, CTACK, ILC ALP, skinskina		CCR10	
CCL28	I/ k	MEC, CCKI		CCR3, CCR10	
Chemokiny C (gamma)					
XCL1	I	Limfotaktyna alfa, SCM-1alfa, ATACalfa	CD8+, Th1, NK, NKT,KT	XCR1	T,NK
XCL2	I	Limfotaktyna beta, SCM-1beta, ATACbeta	CD8+, Th1, NK, NKT, KT	XCR1	T,NK
Chemokiny CX3C (sigma)					
CX3CL1	I/ k	Fraktalkina, neurotaktyna	KŚ, neurony	CXCR1	M, T, NK, mikroglej

Tab. I. Chemokiny i ich receptory.

Tab. I. Chemokines and their receptors.

B – limfocyty/ lymphocytes, E – eozynofile/ eosinophils, F – fibroblasty/ fibroblasts, G – granulocyty/ granulocytes, K – keratynocyty/ keratinocytes, KD – komórki dendryticzne/ dendritic cells, KMG – komórki mięśniowe gładkie/ smooth muscle cells, KN – komórki nabłonkowe/ epithelial cells, KŚ – komórki śródbłonka/ endothelial cells, KT – komórki tłuszczne/ mast cells, KZ – komórki zrębowe/ stromal cells, M – monocyty/ monocytes, Ma – makrofagi/ macrophages, N – neutrofile/ neutrophils, NK – komórki NK/ NKcells, P – płytki krwi/ platelets, T – limfocyty/ T lymphocytes, Th2 – limfocyty Th2/ Th2 lymphocytes, Thy – tymocyty/ thymocytes, I – chemokiny indukowane/ inducible chemokines, K – chemokiny konstytutywne/ constitutive chemokines.

Najlepiej poznane podrodziny stanowią chemokiny alfa i beta, natomiast dotychczas odkryto tylko dwie chemokiny C – XCL1/ limfotaksynę alfa i XCL2/ limfotaktynę beta oraz jedną chemokinę CX3C – CX3CL1/ fraktalkinę (neurotaksynę).

Chemokiny CXC

CXCL8/ Interleukina 8

Najlepiej poznaną chemokiną jest CXCL8/ Interleukina 8 (IL8). Jest to mieszanina dwóch polipeptydów ser-IL-8 i ala-IL-8. Wydzielanie IL-8 jest wzmagane przez IL-1 i TNF. Ser-IL-8 jest wydzielana głównie przez monocyty, a ala-IL-8 – przez komórki śródbłonka. Działanie IL-8 na leukocyty polega głównie na che-

motaksji, degranulacji, uwolnieniu enzymów lizosomalnych, ekspresji CR1 i CR3 oraz działaniu cytotoksycznym.

W porównaniu z innymi chemokinami jej działanie chemotaktyczne jest najsilniejsze, podobne do fragmentu C5a dopelnacza. Najważniejszą funkcją IL-8 jest przyciąganie chemotaktyczne leukocytów do ogniska zapalenia i pobudzanie ich właściwości bakteriobójczych. IL-8 działa słabo na limfocyty T, komórki NK i na basofile. Stymuluje przechodzenie limfocytów T przez śródbłonek naczyń włosowatych, indukuje uwolnienie przez basofile mediatorów reakcji anafilaktycznych (np. histaminy, leukotrienów). IL-8 działa także na inne komórki, np. stymuluje proliferację keratocytów (1).

CXCL1/ GRO-alfa, CXCL2/ GRO-beta, CXCL3/ GRO gamma (growth-related oncogene) onkogen związany ze wzrostem.

Oddziałują one chemotaktycznie na neutrofile, aktywują je i wzmagają ich przyleganie do śródbłonna naczyń. Stymulują angiogenezę. Chemokiny te są autokrynowym czynnikiem wzrostu dla komórek czerniaka (1).

CXCL10/ IP 10 (interferon inducible protein) białko indukowane przez Interferon.

Działa chemotaktycznie na limfocyty T, komórki NK, wzmagając ich działanie cytotoksyczne. IL-12 poprzez INF-gamma pobudza wydzielanie IP 10, która hamuje angiogenezę, działając w ten sposób przeciwnowotworowo (1).

CXCL5/ ENA 78 (epithelial-derived neutrophil attractant) pochodzący z nabłonka czynnik przyciągający neutrofile, CXCL7/ NAP-2 (neutrophil activating peptide) peptyd aktywujący neutrofile, CXCL6/ GCP-2 (granulocyte chemotactic protein) białko chemotaktyczne granulocytów.

Działają one chemotaktycznie głównie na neutrofile (1).

CXCL9/ MIG (monokine induced by gamma-interferon) monokina indukowana przez INF gamma.

Działa chemotaktycznie na monocyty, neutrofile i komórki NK. Wraz z CXCL10/ IP 10 bardzo silnie hamuje angiogenezę (1).

CXCL4/ PF-4 (platelet factor 4) czynnik płytkowy 4.

Wytwarzany jest przez płytki krwi w trakcie ich agregacji. Działa chemotaktycznie na monocyty i neutrofile oraz hamuje angiogenezę (1).

CXCL12/ SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) czynnik pochodzący z komórek zrębowych.

Stymuluje wzrost limfocytów pre-B, działa chemotaktycznie na limfocyty, monocyty i komórki dendrytyczne (1).

Chemokiny CC

CCL2/ MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) białko chemotaktyczne dla monocytów.

Działa chemotaktycznie na limfocyty T, komórki NK, eozynofile, basofile i komórki tłuszczne. Aktywuje zdolności cytotoksyczne i fagocytarne monocytów, komórek NK. Stymuluje uwalnianie histaminy i syntezę leukotrienów przez komórki tłuszczne i bazofile (1).

CCL8/ MCP-2 (monocyte chemotactic protein-2) – działa chemotaktycznie na monocyty, limfocyty T, komórki NK, eozynofile i komórki tłuszczne (1).

CCL7/ MCP-3 (monocyte chemotactic protein-3) – działa chemotaktycznie jak CCL8/ MCP-2 i dodatkowo na komórki dendrytyczne (1).

CCL13/ MCP-4 (monocyte chemotactic protein-4) – działa chemotaktycznie na monocyty i eozynofile (1).

CCL3/ MIP-1 alfa (macrophage inflammatory protein – białko zapalne makrofagów) – działa chemotaktycznie i aktywuje monocyty, działa chemotaktycznie i aktywuje cytotoxyczność limfocytów T i komórek NK, działa chemotaktycznie na limfocyty B, eozynofile, komórki dendrytyczne i komórki tłuszczne, aktywując te ostatnie do wydzielania histaminy. MIP-1 alfa hamuje proliferację macierzystych komórek krwiotwórczych, co może chronić te komórki przed cytotoksycznym działaniem chemioterapeutyków przeciwnowotworowych (1).

CCL4/ MIP-1 beta – działa chemotaktycznie na monocyty i limfocyty T, znosi hamujący wpływ CCL3/ MIP-1 alfa na komórki macierzyste krwiotwórcze (1).

CCL5/ RANTES (regulation on activation normal T-cell expressed and secreted – regulowany przez aktywację, ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T) – działa chemotaktycznie na monocyty, limfocyty T, komórki NK, eozynofile, komórki dendrytyczne i tłuszczne, aktywuje wydzielanie histaminy przez komórki tłuszczne i pobudza proliferację limfocytów T (1).

CCL11/ eotaksyny to grupa trzech chemokin działających chemotaktycznie na eozynofile. CCL1/ I-309 działa na monocyty, CCL15/ leukotaktyna – na neutrofile, monocyty i limfocyty, CCL18/ PARC i CCL17/ TARC – na limfocyty T.

Ze względu na swoje funkcje i właściwości biologiczne chemokiny dzielimy na chemokiny prozapalne (indukowane) i chemokiny limfoidalne (konstytutywne lub homeostatyczne). Cechą charakterystyczną wszystkich chorób zapalnych jest zwiększona akumulacja chemokin w miejscu zapalenia. Podwyższony poziom chemokin można wówczas wykryć we krwi obwodowej, płynach ustrojowych i tkankach. Chemokiny uczestniczą we wszystkich chorobach, w których dochodzi do aktywacji i rekrutacji leukocytów. W trakcie procesów zapalnych chemokiny prozapalne są wytwarzane na skutek indukcji odpowiednich genów przez drobnoustroje lub przez cytokiny, takie jak IL-1, TNF i interferony. W czasie zapalenia na komórkę działa jednocześnie nawet kilkanaście chemokin, w związku z tym funkcjonuje mechanizm desyntytyzacji, czyli utrata wrażliwości przez receptor wkrótce po zadziałaniu chemokiny. Głównym zadaniem chemokin jest przyciąganie, czyli chemotaksja do miejsca zapalenia komórek odpowiedzi immunologicznej w ściśle ustalonej kolejności. W zakażeniach bakteryjnych są to najpierw neutrofile, potem monocyty i limfocyty, w zakażeniach pasożytniczych zaś są to eozynofile. Chemokiny limfoidalne są wytwarzane stale i stale obecne w różnych środowiskach i narządach. Pełnią one funkcje regulujące krążenie różnych populacji komórek limfatycznych, dendrytycznych i tymocytów (1,3). Chemokiny biorą udział w aktywacji przeciwważnej organizmu. CXCL8/ IL 8 zwiększa fagocytozę neutrofilów, a CCL2/ MCP-1 i CCL3/ MIP-1 alfa aktywują monocyty. Eozynofile aktywowane są przez CCL3/ MIP-1 alfa, CCL11/ eotaksynę i CCL5/ RANTES. CCL3/ MIP-1 alfa i CCL5/ RANTES stymulują proliferację limfocytów T, aktywują cytotoxyczność limfocytów T i komórek NK. CCL3/ MIP-1 alfa hamuje proliferację macierzystych komórek krwiotwórczych.

Rola chemokin w poszczególnych jednostkach chorobowych

Zakażenia wirusowe

MIP-1 alfa bierze udział w odpowiedzi przeciw wirusowi grypy. Cocchi i wsp. w 1995 roku wykazali, że CCL3/ MIP-1 alfa, CCL4/ MIP-1 beta i CCL5/ RANTES hamują infekcję wirusa HIV *in vitro* (4). W 1996 r. wykazano, że receptory CCR5 i CXCR4 ułatwiają wniknięcie wirusa HIV do wnętrza komórki (5,6,7). Osobnicy będący homozygotami zawierającymi nieaktywny wariant receptora CCR5 nie ulegają zakażeniu (8). Około 1% populacji kaukaskiej posiada taki receptor, powstający na skutek delekcji 32. pary zasad w części kodującej genu dla CCR5. Odkrycia te stwarzają możliwości walki z infekcją wirusem HIV (9). Udało się już skonstruować „rekombinowane chemokiny”, które są antagonistami receptorów błonowych i chronią komórki przed zakażeniem wirusem HIV. Distamycyna jest niskocząsteczkowym antagonistą receptora CCR5,

który uniemożliwia wnikanie wirusa HIV do komórki *in vitro*. Oprócz receptora CCR5 trwają badania nad blokowaniem receptora CCR1 (10). CCR1 jest receptorem dla CCL3/ MIP-1alfa, CCL7/ MCP-3, CCL14/ HCC-1, CCL15/ HCC-2, CCL16/ HCC-4, CL23/ MPIF-1. *In vitro* słabym agonistą receptora CCR1 jest też CCL6/ C10 i CCL9/ MIP-1 gamma (11).

Reumatoidalne zapalenie stawów

W tworzeniu nacieków zapalnych uczestniczą CXCL8/ IL-8, CCL2/ MCP-1, CCL4/ MIP-1 beta, CXCL10/ IP10 (12).

Choroby alergiczne

W przyciąganiu chemotaktycznym eozynofiliów uczestniczą: CCL11/ EATAKSYNA, CCL5/ RANTES, CCL8/ MCP-2, CCL7/ MCP-3, CCL13/ MCP-4, CCL3/ MIP-1 alfa. Działają one na receptor CCR3. W leczeniu astmy atopowej i innych chorób alergicznych próbuje się blokować ten receptor. W badaniu stężenia chemokin i ekspresji receptorów chemokin na komórkach tucznych w drogach oddechowych osób chorych na astmę stwierdzono wzrost stężenia CXCL10/ IP-10 i obecność receptora CXCR3 (13).

Stwardnienie rozsiane

Odnotowano wzrost stężenia chemokin w próbkach mózgow pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane CCL3/ MIP-1 alfa, CCL4/ MIP-1 beta, CCL5/ RANTES, CXCL10/ IP10, CXCL11/ IP9, które przyciągają komórki Th1 i monocytów do mózgu. Akumulacja autoagresywnych komórek T i monocytów w mózgu prowadzi do demielinizacji (14). Trwają badania nad rolą składników dopełniacza, cytokin, chemokin i wolnych rodników w schorzeniach neurodegeneracyjnych (15).

Odrzut przeszczepu

Zwiększenie poziomu CCL5/ RANTES zaobserwowano w odrzuconych przeszczepach nerek (16,17).

Miażdżyca

Obecność CCL2/ MCP-1 stwierdzono w miażdżycy modelowej u zwierząt w blaszkach miażdżycowych ścian tętnic oraz u ludzi w blaszkach miażdżycowych (18,19).

Chemokiny biorą udział w patogenezie wielu chorób zapalnych, autoimmunizacyjnych i nowotworowych. Badania nad mechanizmem działania chemokin i ich receptorów przyczyniają się do lepszego poznania patomechanizmu schorzeń i wykorzystania nowych metod terapii.

PIŚMIENNICTWO:

- Gołąb J, Jakóbsiak M: *Immunologia*. PWN 2004, 228-236.
- Wallace GR, Curnow SJ, Włoka K, Salmon M, Murray PI: *The role of chemokines and their receptors in ocular disease*. Retinal and Eye Research 2004, 23, 435-448.
- Waśniowska K: *Chemokiny - perspektywy zastosowania związków blokujących ich działanie w terapii*. Post Hig Med Dosw 2004, 58, 37-46.
- Cocchi F, De Vico AL, Garzino-Derno A, Arya SK, Gallor RC, Lusso P: *Identification of RANTES, MIP-1 alfa and MIP-1 beta as the major HIV suppressive factors produced by CD4+ T cells*. Science 1995, 270, 1811-1815.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper C, Schall TJ, Littman DR, Landau NR: *Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1*. Nature 1996, 381, 661-666.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA: *HIV-1 entry CD4+ cells is mediated by chemokine receptor CC-CKR-5*. Nature 1996, 381, 667-673.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger E: *HIV-1 entry cofactor, functional c DNA cloning of a seven-transmembrane G-protein coupled receptor*. Science 1996, 272, 872-877.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai G, Parmentier M: *Resistans to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene*. Nature 1996, 382, 722-725.
- Proudfoot AEI, Wells TNC, Clapham PR: *Chemokine receptors-future therapeutic targets for HIV*. Biochem Pharmacol 1999, 57, 451-463.
- Ribeiro S, Horuk R: *The clinical potential of chemokine receptor antagonists*. Pharmacol Ther 2005, 20, 155-168.
- Berahovich RD, Miao Z, Wang Y, Premack B, Howard MC, Schall TJ: *Proteolytic activation of alternative CCR1 ligands in inflammation*. J Immunol 2005, 174, 7341-7351.
- Szakanecz Z, Kim J, Koch AE: *Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis*. Semin Immunol 2003, 15, 15-21.
- Brightling CE, Ammit AJ, Kaur D, Black JL, Wardlaw AJ, Hughes JM, Bradding P: *The CXCL10/ CXCR3 axis mediates lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle*. Am J Respir Crit Care Med 2005, 171, 1103-1108.
- Sorensen TL, Tani M, Jensen J, Pirce V, Lucchinetti C, Folcik VA, Qin S, Rottman J, Sellebjerg F, Strieter RM, Frederiksen JL, Ransohof RM: *Expression of specific nervous system of multiple sclerosis patients*. J Clin Invest 1999, 103, 807-815.
- Minghetti L: *Role of inflammation in neurodegenerative diseases*. Curr Opin Neurol 2005, 18, 315-321.
- Baggiolini M: *Chemokines in pathology and medicine*. J Inter Med 2001, 249, 1-14.
- Proudfoot AEI: *Chemokine receptors: multifaced therapeutic targets*. Nature Rev Immunol 2002, 2, 106-115.
- Gerard C, Rollins BJ: *Chemokines and disease*. Nature Immunol 2001, 2, 108-115.
- Horuk R, Ng HP: *Chemokine receptor antagonists*. Med Res Rev 2000, 20, 155-168.

Praca wpłynęła do Redakcji 03.11.2005 r. (796)
Zakwalifikowano do druku 05.07.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):
lek. med. Roman Malesiński
ul. Pułaskiego 115 m 28
15-337 Białystok