

Cytokiny i burza cytokinowa przyczyną zaburzeń wielonarządowych i śmierci

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Cytokines and cytokine storm – the cause of multiorgan failure and death

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences

Cytokines are low molecular weight signaling proteins which have a complex regulatory influence on inflammation and the immune system T-cells response. In response to various stimuli, cytokines are secreted by different cells predominantly white blood cells. Regulation of immune homeostasis requires a balance between sufficient cytokine production and integration of functions of several cell types into a coherent immune action to eliminate the pathogen and avoidance of a hyperinflammatory response. Pyroptosis, oncosis and necroptosis are inflammatory, lytic forms of programmed cell death that protect against infections and can be triggered by pathogen and host molecules. Inflammation, complex response involving immune cells, blood vessels, and molecular mediators, is part of innate defense mechanisms and plays a role in the healing process. Beyond the innate and adaptive immunity, cytokines has a major role in cytokine storm. No single definition of cytokine storm or the cytokine release syndrome, is widely accepted. Cytokine storm is based on the elevated circulating cytokine levels, acute systemic inflammatory reactions and dysfunction. Cases can progress rapidly to disseminated intravascular coagulation with either vascular occlusion or catastrophic hemorrhages, dyspnea, hypoxia, hypotension, hemostatic imbalance, vasodilatory shock, and death. In this article, interdependence of these inflammatory mediators in a normal and a dysregulated response was presented.

Keywords: cytokines, cytokine storm, inflammation, COVID-19.

Odkrycie w 1957 r. przez Isaacs i Lindenmanna interferonu- α (INF- α), jako białka interferującego z replikacją wirusów (1) oraz w 1966 r. interferonu- γ (INF- γ) przez Bloom i Bennetta (2) i w tym samym roku czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF) przez Davida (3) zapoczątkowało rewolucję w poznaniu roli cytokin jako substancji regulujących mechanizmy wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, w zapaleniu, mechanizmach programowanej śmierci komórek (4) oraz w krwiotworzeniu. Jedną z najważniejszych ról tych drobnocząsteczkowych białek jest pobudzenie wyspecjalizowanych komórek układu immunologicznego odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał i pamięć immunologiczną. Następnym milowym krokiem było odkrycie zjawiska burzy cytokinowej (cytokine storm), określanej czasami jako kaskada cytokin (cytokine cascade) lub zespół wyrzutu cytokin (cytokine release syndrome) i jego roli w patogenezie wielu chorób m.in. SARS i grypy pandemicznej z 1918 r. Pierwsze wzmianki o burzy cytokinowej pojawiły się w 1993 r. (5). Uważa się, że burza cytokinowa wywołana przez cytokiny prozapalne była przyczyną ciężkich powikłań w grypie pandemicznej (hiszpanka; 6)

i COVID-19, których następstwem są ciężkie zaburzenia pracy układu oddechowego, w krańcowych przypadkach sepsa i śmierć (7, 8).

Charakterystyka cytokin

Cytokiny są cząsteczkami sygnałowymi o charakterze peptydów, białek lub glikoprotein o masie poniżej 30 kDa (<200 aminokwasów) produkowanymi przez leukocyty i śródbłonki naczyń, które indukują odczyn immunologiczny i reakcje zapalne (9). Praktycznie wszystkie komórki posiadające jądra, zwłaszcza komórki śródbłonki naczyniowego i osiadłe makrofagi wytwarzają duże ilości interleukin IL-1, IL-2 oraz czynnika martwicy nowotworów – TNF- α (10). Natomiast IL-33 jest produkowana przez fibroblasty, komórki endotelialne, komórki tłuszczowe (adipocyty) i szpiku kostnego (11, 12). Chociaż areną głównego wytwarzania i działania cytokin jest układ odpornościowy, to są też one aktywne poza tym układem. Realizują więc komunikację pomiędzy komórkami układu odpornościowego w odpowiedzi immunologicznej, stymulują wędrówkę komórek do źródła zapalenia, zakażenia lub uszkodzenia (13).

Seria zdarzeń prowadzących do wydzielania cytokin w dużym skrócie przedstawia się sposób następujący. Patogeny rozpoznane jako obce dla zakażonego organizmu są prezentowane limfocytom T. Rozpoznanie jest możliwe dzięki obecności konserwatywnych struktur „wzorców molekularnych związanych z patogenami” (PAMP, pathogen associated molecular pattern) rozpoznawanych przez specyficzne receptory PRR (pattern recognition receptors) obecne głównie na komórkach prezentujących antygen (APC, antigen presenting cells). Dużą grupę PRR stanowią receptory Toll-podobne. W procesach prezentacji antygeny uczestniczą komórki APC: komórki dendrytyczne, makrofagi, komórki Langerhansa i limfocyty B. Stymulacja receptora zapoczątkowuje kaskadę sygnalizacyjną pobudzającą makrofagi i komórki dendrytyczne do produkcji prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12) oraz pośrednio aktywuje swoistą odpowiedź immunologiczną. W większości przypadków do różnicowania i proliferacji limfocyty B wymagają cytokin wydzielanych przez limfocyty T aktywowane antygenem prezentowanym przez APC (14). Przy tym cytokiny produkowane przez limfocyty aktywując makrofagi zwiększają się ich aktywność bakteriologiczną.

Dotychczas poznano strukturę i funkcję ponad 200 cytokin. Jeden z powszechnie przyjmowanych podziałów cytokin uwzględnia rodzaj subpopulacji limfocytów pomocniczych (Th). Limfocyty

subpopulacji Th1 produkują głównie IL-2, wspomagającą toksyczność limfocytów i INF- γ aktywującą makrofagi i TNF- α . Limfocyty Th2 wytwarzają IL-4, IL-6, IL-9, IL-13 i małe ilości IL-5, które są czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B oraz regulatorami określonych klas przeciwciał. Limfocyty Th17 wytwarzają IL-17, IL-21, IL-22, a limfocyty regulatorowe (Treg) są producentem głównie TGF- β oraz IL-10 i IL-35 (15). Wśród cytokin wyróżnia się grupę limfokin, które regulują działanie układu odpornościowego, cytokiny prozapalne, które są mediatorami procesu zapalenia o działaniu prozapalnym (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, INF- γ), czynniki wzrostu wpływające na przeżycie komórek (czynnik wzrostu fibroblastów – FGF, czynnik stymulujący wzrost granulocytów – G-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF, czynnik symulujący tworzenie kolonii makrofagów – M-CSF), chemokiny o działaniu chemotaktycznym w zapaleniu i cytokiny przeciwzapalne (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β). Interleukiny odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów między komórkami układu odpornościowego, uczestniczą w procesach regulacji i stymulacji odpowiedzi immunologicznej, m.in. w wywarzaniu przeciwciał, chemotaksji neutrofilów i monocytów (16). Interferony odpowiadają za komunikację między komórkami, uruchamiają ochronne mechanizmy obronnych układu odpornościowego, które pomagają w eliminacji patogenów, np. nasilenie cytotoxyczności limfocytów T, komórek NK, aktywacja makrofagów, wzmożenie fagocytozy, indukcja cytokin IL-1, IL-6, TNF. Są wytwarzane i uwalniane przez komórki w odpowiedzi na zakażenie wirusowe, działanie endotoksyn, zakażenia niektórymi gatunkami bakterii i pierwotniaków (17). G-CSF i M-CSF są glikoproteinami które kontrolują różnicowanie hemopoetycznych komórek macierzystych, aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne produkcji leukocytów, zwłaszcza neutrofilów (18). Cytokiny wywierają swoje działanie w przypadku obecności na komórkach docelowych specyficznych receptorów o charakterze glikoprotein. W zależności od struktury i aktywności wyróżnia się sześć typów receptorów dla cytokin: receptory dla cytokin typu I (dla hemopoetyk) i typu II (dla interferonów), receptory chemokin, receptory dla cząsteczek z nadrodzin TNF (TNFR), receptory dla cząsteczek TGF- β i receptory o budowie immunoglobulinowej (19, 20).

Po związaniu cytokiny z receptorem w błonie komórkowej zostaje uaktywniony w komórce szlak przekazywania sygnałów, np. kinaz tyrozynowych JAK (Janus kinases) i białek STAT (signal transducers and activators of transcription; 21, 22). Większość receptorów dla cytokin ma w części zewnątrzkomórkowej dwa rodzaje domen: specyficznie wiążącej ligand oraz transdukcijną domenę sygnałową. Domena jest zbudowana z ok. 210 aminokwasów i zawiera jedną lub kilka reszt cystein, w drugim typie domen znajduje w zakończeniu C-terminalnym sekwencja tryptofan-seryna-X- (reszta dowolnego aminokwasu)-tryptofan-seryna (W-S-X-W-S; 23).

Ekspresja cytokin jest regulowana na poziomie transkrypcji, translacji i syntezy białka, przy czym

charakter regulacji jest zróżnicowany w zależności od typu i stadium rozwoju komórki. Na zachowanie się i krążenie wydzielonych przez komórkę cytokin mają też wpływ rozpuszczalne receptory i swoiste oraz nieswoiste białka wiążące cytokiny. Rolę kontrolującą działanie cytokin na komórki docelowe spełniają białka z nadrodziny SOCS (suppressor of cytokine signaling) występujące w cytoplazmie. Przez blokadę szlaku sygnałowego JAK hamują zbyt intensywne działanie cytokin (24, 25). Odpowiedź komórki docelowej zależy przy tym od charakteru jej receptora dla cytokin (26).

Jedną z cech cytokin jest zdolność do oddziaływania na różne komórki i wywoływania różnych efektów. Komórkami docelowymi cytokin mogą być zarówno komórki, które je wydzielają, sąsiednie komórki lub komórki występujące w innych narządach (działanie endokrynowe). Działają synergistycznie lub antagonistycznie. IL-4 i IL-5 wytwarzane przez limfocyty Th2 działają synergistycznie, które jako czynniki wzrostu i różnicowania limfocytów B i regulatory określonych klas przeciwciał. Natomiast przykładem antagonistycznego działania jest hamowanie indukowanego przez IL-4 wydzielania immunoglobulin klasy IgE przez INF- γ . Producentem INF- γ są limfocyty subpopulacji Th1, zaś IL-4 limfocyty subpopulacji Th2. Pomiędzy subpopulacjami limfocytów Th istnieją sprzężenia zwrotne i niektóre cytokiny cechują się również zdolnością indukcji sprzężeń zwrotnych. Na przykład INF- γ pobudza proliferację Th1, a hamuje proliferację Th2.

Pyroptoza, nekroptoza, onkoza

Programowana śmierć komórki zachodzi w procesie apoptozy, nekroptozy, pyroptozy, autofagii, onkozy (4), ferroptozy, partanatozy, enotycznej śmierci, alkaliptozy lub okseiotozy (27). Pyroptoza, nekroptoza i onkoza mają charakter prozapalny ze względu na udział w ich mechanizmach cytokin prozapalnych. Pyroptozę opisano w 1992 r. (28). Szlakiem biochemicznym odpowiedzialnym bezpośrednio za pyroptozę jest kaskada aktywacji kaspaz, które są proteazami cysteinowymi syntetyzowanymi w formie nieaktywnych zymogenów o dwóch domenach, dużej p20 z miejscem aktywnym Cys285 i małej p10, które rozdzielają się pod działaniem enzymów litycznych (29). Następnym aktywacja kaspazy-1, 11, 3, 4 i 5 (30) w komórkach zakażonych przez bakterie wewnątrzkomórkowe (*Salmonella*, *Shigella*) jest produkcja cytokin prozapalnych i uszkodzenie błony komórkowej (31, 32). Proces ten aktywują oprócz zakażeń bakteryjnych czynniki występujące w zaślach serca i niektórych typach nowotworów. Pod działaniem kaspaz-1 powstają inflamasomy – złożone kompleksy białkowe będące sensorami rozpoznającymi składniki komórek bakteryjnych oraz aktywujące IL-1 β i IL-18 (33, 34). Mechanizmy pyroptozy kontrolują namnażania się zarazków, stymulują adaptacyjną odpowiedź immunologiczną, co umożliwia przeżycie zakażonego organizmu. Jednakże zarazki dysponują wachlarzem mechanizmów, które zapobiegają aktywacji kaspazy-1, czego efektem są procesy

patologiczne. Białka DAMP (danger associated molecules) określane jako „receptory śmierci” wydzielane w pyroptozie i nekroptozie inicjują zapalenie.

Nekroptoza podobnie jak pyroptoza jest kodowanym genetycznie szlakiem biochemicznym prowadzącym do śmierci komórki (35). Z jednej strony chroni gospodarza przed patogenami, z drugiej zaś strony jej zaburzenie prowadzi do rozwoju chorób autoimmunologicznych i procesów zapalnych. Ważną cechą morfologiczną w nekroptozie jest obrzęk komórki i rozerwanie błony komórkowej. W procesie niszczenia błony komórkowej w nekroptozie uczestniczą cząsteczki sygnałowe gestermina D (GSDMD białko kodowane u człowieka przez gen na chromosomie 8), a w pyroptozie kinaza aktywowana mitogenem (MLKL). Cząsteczki DAMP inicjują kaskadę kaspazy i zapalenie spowodowane uaktywnieniem IL-1 β w procesie śmierci pyroptycznej lub nekroptycznej komórki (36). Nekroptoza jest mechanizmem pomocniczym uaktywnionym w przypadku utrudnionej apoptozy np. w zakażeniach (37, 38). Zablokowanie aktywności kaspazy-8 przez wirus krowianki hamuje apoptozę zakażonej komórki i uruchamia w jej miejsce pyroptozę (39). Natomiast nekroptozę oprócz infekcji inicjują toksyny, stres i niektóre leki przeciwnowotworowe (40).

Onkozę (*oncosis*) charakteryzuje obrzęk komórki, organelli komórkowych, zwiększenie przepuszczalności błon plazmatycznych i wydzielanie cytokin prozapalnych. Śmierci komórki towarzyszy liza jądra komórkowego. Jest ona wstępnym stadium martwicy (*necrosis*) komórki. Charakterystyczną cechą biochemiczną onkozy jest szybki spadek adenozynotrójfosforanu (ATP) w komórce związany ze spadkiem aktywności ATP-azy w uszkodzonych błonach komórkowych, co powoduje zaburzenie w działaniu pomp jonowych (41). Onkozę wywołują stres oksydacyjny, inhibitory syntezy ATP, szok cieplny. Zakażenie *Campylobacter jejuni* indukuje onkozę enterocytów T84 (42). Komórki onkotyczne posiadają receptor dla kinazy 3 białka seryna/treonina (43).

Cytokiny mediatorami zapalenia

Cytokiny prozapalne są mediatorami zapalenia, które wywierają swoje działanie na komórki docelowe za pośrednictwem znajdujących się na powierzchni receptorów (44). Są one głównym mechanizmem regulującym miejscową odpowiedź zapalną, a przez osłabienie – przysadka – nadnercza modulują odpowiedź całego organizmu. Prozapalnie działają m.in. rodzina cytokin IL-1 oraz IL-6, IL-8 TNF- α i INF- γ . Ponadto TNF, IL-1 i IL-6 wpływają na syntezę białek ostrej fazy przez wpływ na hepatocyty. W trakcie zapalenia są wytwarzane chemokiny prozapalne. Ekspresja genów, które je kodują, zachodzi pod wpływem innych cytokin, np. IL-1 lub TNF lub przez zakażające drobnoustroje. Cechują się zdolnościami przyciągania do miejsca zapalnego komórek efektorowych odpowiedzi immunologicznej. Mediatorami reakcji zapalnej są także cytokiny wydzielane w procesie zapalenia (IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 i IL-18) o różnych funkcjach w rozwoju nieswoistej, a częściowo

też swoistej odpowiedzi immunologicznej (45). Zakażenia wywołane przez drobnoustroje rozwijające się pozakomórkowo od rozwijających się wewnątrzkomórkowo różnią się rodzajem cytokin wytwarzanych przez makrofagi. W zakażeniach pozakomórkowych są wytwarzane IL-1, TNF i chemokiny, natomiast w zakażeniach wewnątrzkomórkowych jest wydzielana IL-12, ma miejsce pobudzenie komórek NK, limfocytów T i synteza INF. Efektem jest eliminacja czynnika zakaźnego.

Cytokiny tworzące rodzinę cytokin IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, IL-37, and IL-38) wywierają podobne lub różne działania (46). Najważniejszą rolę w mechanizmach odpowiedzi immunologicznej i w zapaleniu odgrywa IL-1 β . Jej źródłem są głównie aktywowane monocyty i makrofagi, a także keratynocyty, chondrocyty, komórki Langerhansa, komórki gębowe, śródbłonki naczyń, w niewielkich ilościach limfocyty T i B (47). IL-1 jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów i monocytów. Cytokiny z rodziny IL-1 uczestniczą w posocznicy i osteoporozie (48). IL-6 jest jedną z najważniejszych cząsteczek sygnałowych wytwarzanych przez makrofagi, monocyty czy limfocyty w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych pod wpływem IL-1 i TNF- α , a także w niektórych typach nowotworów. Natomiast przez aktywację klasycznej ścieżki sygnałowej może działać przeciwzapalnie (49). IL-6 odgrywa główną rolę jako mediator zapalenia przez aktywowanie ścieżki transsygnalizacyjnej, pobudza układ odpornościowy, odgrywa decydującą rolę w końcowym etapie różnicowania limfocytów B w komórki plazmatyczne (50). Jest biologicznym markerem posocznicy i rozległych uszkodzeń mechanicznych (51). IL-6 łącznie z rozpuszczalnym receptorem sIL-6T α wymusza przejście ostrej postaci zapalenia w zapalenie przewlekłe (52). W wątrobie indukuje syntezę białek ostrej fazy: białka C reaktywnego (CRP), surowiczego amyloidu (SAA), fibrynogenu, haptoglobuliny i α 1-antytrypsyny. Obniża produkcję fibronektyny i albuminy. IL-8 ma właściwości chemotaktyczne, uczestniczy w aktywacji, proliferacji i różnicowania leukocytów i w procesie angiogenezy (53). Głównym czynnikiem indukującym wydzielanie tej interleukiny jest IL-1 i TNF- α . Działa też chemotaktycznie na komórki NK i bazofile, powoduje akumulację leukocytów w ognisku zapalnym. IL-18 indukuje produkcję INF- γ przez limfocyty T. W niektórych chorobach autoimmunologicznych poziom INF- γ i IL-18 jest wysoki (54). IL-18 uczestniczy w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, cukrzycy typu-1, chorobie Leśniowskiego-Crohna (55) TNF- α jest produkowany przez monocyty, makrofagi, limfocyty T i B, komórki Kupffera, komórki mikrogleju i astrocyty. TNF- α łącznie z IL-1 wywołuje gorączkę i spadek ciśnienia krwi. Odgrywa kluczową rolę w syntezie cytokin prozapalnych IL-1, IL-6, IL-8 i INF- γ (56).

Burza cytokinowa

Według jednej z definicji burza cytokinowa jest patologiczną, często kończącą się śmiercią reakcją immunologiczną, która zachodzi pomiędzy cytokinami

i komórkami odpornościowymi prowadzącą do niekontrolowanego wyrzutu coraz to większych ilości cytokin i wzrostu aktywności układu odpornościowego (6). Natomiast według innej definicji burza cytokinowa jest reakcją organizmu, którą cechuje zwiększony poziom cytokin w układzie krążenia, ostry układowy odczyn zapalny i wtórne zaburzenia czynności narządów, które wykraczają poza to, co może się wiązać z naturalną odpowiedzią organizmu na drobnoustrój (57). W burzy cytokinowej, która jest odpowiedzią zdrowego układu odpornościowego olbrzymie ilości produkowanych i wydzielanych cytokin prozapalnych przez komórki układu odpornościowego, oprócz oddziaływania na inne komórki tego układu, zaczynają oddziaływać i uszkodzają tkanki i narządy powodując sepsę. Przebiega ona bardzo gwałtownie i w licznych przypadkach kończy się zgonem. Cron i Behrens (58) natomiast definiują burzę cytokinową jako kaskadę aktywacji i nadmiernej produkcji cytokin z powodu deregulacji odpowiedzi immunologicznej gospodarza pod wpływem zakażenia, nowotworzenia lub zaburzeń reumatoidalnych. Według Tisoncik i wsp. (59) burza cytokinowa jest układową odpowiedzią zapalną na zakażenia i niektóre rodzaje leków, która prowadzi do nadmiernej aktywacji komórek układu immunologicznego oraz produkcji cytokin prozapalnych. Pojęcie burzy cytokinowej zostało wprowadzone w 1993 r. przez Ferrara, Abhyankara i Gillilanda (60) w pracy dotyczącej reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi i roli IL-1 w tym procesie. Ten stan chorobowy jest spowodowany przez limfocyty allogenicznego reagujące przeciw tkankom gospodarza u biorcy o upośledzonych zdolnościach immunologicznych. Zjawisko burzy cytokinowej poznano szerzej w epidemii wirusa grypy ptasiej (H5N1) w 2005 r. Wysoką śmiertelność powiązano z niekontrolowaną nadmierną odpowiedzią immunologiczną (61). Okazało się, że burza cytokinowa może wystąpić w wielu chorobach niezakaźnych i zakaźnych, jak ospa, ebola (62). Badany jest udział burzy cytokinowej w COVID-19 (63).

Objawy i mechanizmy burzy cytokinowej

Objawy burzy cytokinowej nie mają charakteru patognomicznego. U przeważającej liczby pacjentów występuje gorączka, przy czym w ciężkich przypadkach jest ona bardzo wysoka, ponadto stwierdza się zmęczenie, utratę łaknienia, bóle głowy, wysypkę, biegunkę, bóle stawów i mięśni oraz zaburzenia neuropsychiczne. Burza cytokinowa szybko powoduje rozsianą zakrzepicę, obstrukcję naczyń lub wybroczynowość, uszkodzenie płuc prowadzące u części chorych do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, acute respiratory distress syndrome), ponadto niedociśnienie lub nadciśnienie, zaburzenia hemostatyczne, wstrząs naczynioruchowy i zgon (64, 65). W ciężkich przypadkach ma miejsce uszkodzenie nerek, wątroby lub zastój żółci. Wzrasta w surowicy poziom cytokin prozapalnych, szczególnie silnie IL-6, białka C-reaktywnego, ferrytyny, występuje leukocytoza lub leukopenia, niedokrwistość i trombocytopenia. Nasilenie burzy cytokinowej można oceniać

w oparciu o poziom IL-6, białka C-reaktywnego, ferrytyny, INF- γ , glikoproteiny 130 (gp130) antagonisty receptora IL-1(66).

W patogenezie burzy cytokinowej biorą udział neutrofile, makrofagi i komórki NK, limfocyty Th1, Th2, Th9, Th12 i limfocyty cytotoksyczne (Tc; 67) oraz cały szereg cytokin, m.in. IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF i INF- γ (68). Neutrofile są zaangażowane w tworzenie zakrzepów i indukcji cytokin, makrofagi w prezentację antygenów, fagocytozę, indukcję produkcji cytokin, komórki NK biorą udział w spontanicznym zabijaniu komórek docelowych i w procesach immunoregulacji. IL-1, INF- γ produkowane przez limfocyty Th1 rekrutują makrofagi i komórki dendrytyczne, IL-4, IL-5 i IL-13 produkowane przez limfocyty Th2 rekrutują eozynofile i bazofile, IL-9 i IL-13 produkowane przez limfocyty Th9 rekrutują komórki tuczne, IL-17, IL-21 i IL-22, produkowane przez limfocyty Th17, rekrutują neutrofile, natomiast INF- γ , perforyny i granzymy produkowane przez limfocyty Tc działają cytotoksycznie na komórki zakażone wirusami (63). W burzy cytokinowej rozwija się silna odpowiedź zapalna związana z działaniem INF- γ i makrofagami. Kluczową rolę odgrywają INF- γ , IL-1, IL-6, IL-18 i TNF odpowiedzialne za takie objawy, jak gorączka, bóle i zawroty głowy i zmęczenie. Pod wpływem cytokin nasila się aktywacja dopełniacza, czego efektem może być wzrost lub zahamowanie produkcji cytokin (69).

Burza cytokinowa w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych

Burza cytokinowa w chorobach zakaźnych jest samopowielającym się procesem prowadzącym do zniszczenia patogenu i przywrócenia homeostazy, który kończy się posocznicą (70). Zakażenie zapoczątkowuje oprócz miejscowej też ogólną reakcję zapalną, w której są zaangażowane różne typy komórek, zwłaszcza leukocyty i komórki śródbłonna naczyniowego, substancje biologicznie czynne: prozapalne cytokiny, histamina, prostaglandyny, enzymy i czynnik aktywujący płytki krwi. Uwolnione cytokiny prozapalne indukują produkcję i uwalnianie coraz większych ilości cytokin, odpowiadają nie tylko za mobilizację leukocytów do ogniska zapalnego, fagocytozę patogenów i uszkodzonych komórek organizmu, powodują wyrzut komórek odpornościowych ze szpiku lub śledziony, ale przyczyniają się też do rozsiewu zakażenia po całym organizmie, uszkodzenia komórek i narządów (71). Rozwija się posocznica jako zagrażające życiu zaburzenie czynności narządów będące następstwem rozregulowanej odpowiedzi gospodarza na zakażenie (72). Prozapalne cytokiny ułatwiają zaktwowanym komórkom odpornościowym adhezję do śródbłonna ścian naczyń krwionośnych i przenikanie do tkanek, wywołują martwicę komórek śródbłonkowych i powodują zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, wzrasta produkcja tlenu azotu, ma miejsce nacieki i niedotlenienie narządu. Kluczową rolę w posocznicy odgrywają IL-1 β , IL-6, IL-12 i IL-17 (73). Aktywacja receptora dla IL-1 uruchamia dwa szlaki sygnałowe JNK (szlak kinazy

aktywowany stresem) i p38-MAPK (szlak kinaz aktywowanych mitogenem), co powoduje zwiększenie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, natomiast IL-1 β wzmacnia kaskadę i indukuje syntezę różnych genów cytokin prozapalnych IL-6, IL-8, MCP-1, COX-2, I κ B α , IL-1 α , IL-1 β , MKP-1. U pacjentów, którzy zmarli na posocznicę, wysoki jest poziom IL-1 β i IL-6 i IL-12 (73). W burzy cytokinowej w posocznicy bierze udział GM-CSF, M-CSF i G-CSF (74).

Bardzo dużo uwagi poświęca się patogenecie i udziału burzy cytokinowej w COVID-19 o ciężkim przebiegu. Przebieg COVID-19 jest różny, od bardzo łagodnego do zagrażającego życiu zapalenia płuc, burzy cytokinowej i zaburzeń czynności wielu narządów. Białko S wypustek SARS-CoV-2 aktywuje komórki nabłonkowe pęcherzyków płucnych, makrofagi, monocyty krwi krążącej za pośrednictwem Toll-podobnych receptorów błonowych do wytwarzania ogromnych ilości prozapalnych cytokin i chemokin, które mobilizują komórki układu immunologicznego, zwłaszcza monocyty i limfocyty T, czego następstwem jest zapalenie płuc. Wirus selektywnie indukuje wysoki poziom IL-6, o czym świadczy istotnie statystycznie zależność pomiędzy poziomem IL-6 a nasileniem przebiegu choroby. Istnienie takiej samej zależności potwierdzono w przypadku IL-8, IL-10 i IL-17. Wysoki poziom tych cytokin, zwłaszcza IL-6, źle prognozuje, ponieważ czas przeżycia u chorych z wysokim poziomem tej interleukiny ulega dużemu skróceniu (75). Pacjentów zmarłych z powodu choroby COVID-19 cechują ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki makrofagów i limfocytów Th17 w płucach. We krwi występuje silna limfopenia (76). Rolę IL-6 w chorobie o przebiegu ciężkim potwierdzają pozytywne efektów stosowania immunosupresorów i tocilizumbu, inhibitora IL-6 (77).

W burzy cytokinowej w COVID-19 stwierdza się w surowicy pacjentów wysoki poziom IL-1 β , zwłaszcza IL-6, TNF, CLCX10 (białko indukowane przez INF- γ), TNF, INF- γ , MIP 1 α , MIP 1 β (białko zapalne makrofagów), czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), poziom białka ostrej fazy CRP, ferrytyny, D-dimeru, ligandu chemokiny CXCL1 – występuje hipalbuminemia, zaburzenia czynności nerek i wysięki (7, 78, 79). Dominuje pogląd, że ciężki o dużej śmiertelności COVID-19 jest związany z burzą cytokinową spowodowaną wzrostem poziomu IL-6 w wyniku aktywacji transduktora sygnału IL-6 i aktywatora transkrypcji 3 (STAT3) i NF- κ B w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych i śródbłonkach naczyń krwionośnych, co prowadzi do uszkodzenia pęcherzyków płucnych i zmian w innych narządach (80, 81). Udział burzy cytokinowej w chorobach niezakaźnych, np. zespole ostrej niewydolności oddechowej, zespole aktywacji makrofagów, zespole ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, po stosowaniu niektórych leków, jak również metody stosowane w zapobieganiu i wyciszaniu burzy wymagają odrębnego omówienia.

Piśmiennictwo

1. Isaacs A., Lindenmann J.: Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1957, **147**, 258–267.

2. Bloom B.R., Bennett B.: Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 1966, **153**, 80–82.
3. David J.R.: Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1966, **56**, 72–77.
4. Fink S.L., Cookson B.T.: Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect. Immun.* 2005, **73**, 1907–1916.
5. Ferrara J.L., Abhyankar S., Gilliland D.G.: Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transpl. Proc.* 1993, **25**, 1216–1217.
6. Osterholm M.T.: Preparing for the next pandemic. *N. Engl. J. Med.* 2005, **352**, 1839–1842.
7. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K., Hasebe R., Tanaka Y., Murakami M., Hirano T.: How Covid-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen.* 2020, **40**, 37. Doi: 10.1186/s41232-020-00146-3
8. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020, **395**, 1033–1034.
9. Deverman B.E., Oaterson P.H.: Cytokines and CNS development. *Neuron* 2009, **64**, 61–78.
10. Boyle J.J.: Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2005, **3**, 63–68.
11. Seidelin J.B., Bjerrum J.T., Coskun M., Widjaya B., Vainer B., Nielsen O.H.: IL-33 is upregulated in colonocytes of ulcerative colitis. *Immunol. Lett.* 2010, **128**, 80–85.
12. Tokarz-Deptuła B., Miller T., Deptuła W.: Cytokiny z rodziny interleukiny 1. *Post. Mikrobiol.* 2011, **50**, 217–221.
13. Gulati K., Gahathakurta S., Joshi J., Rai N., Ray A.: Cytokines and their role in health and disease: A brief overview. *MOJ Immunol.* 2016, **4**(2):00121. Doi: 10.15406/moji.2016.04.00121
14. Halle S., Dujardin H.C., Bakocevic N., Fleige H., Danzer H., Willenzon S., Suezzer Y., Hämmerling G., Garbi N., Sutter G., Worbs T., Förste R.: Induced bronchus – associated lymphoid tissue serves as a general priming site for T cells and is maintained by dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2009, **206**, 2593–2601.
15. Zidek Z., Anzenbacher P., Kmonickoval E.: Current status and challenges of cytokine pharmacology. *Br. J. Pharm.* 2009, **157**, 342–361.
16. Velaazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V.: The role of interleukin 6 during viral infections. *Front. Microbiol.* 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>
17. Kopitar-Jerala N.: The role of interferons in inflammation and inflammasome activation. *Front. Immunol.* 2017 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00873>
18. Chitu V., Stanley R.: Colony-forming factor-1 in immunity and inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 2006, **18**, 39–48.
19. Foxwell B.M., Barrett K., Feldmann M.: Cytokine receptors: structure and signal transduction. *Clin. Exp. Immunol.* 1992, **90**, 161–169.
20. Aimont A., Sun S., Smit M.J., Leurs R., de Esch I.J., de Graaf C.: Structural analysis of chemokine receptor-ligand interactions. *J. Med. Chem.* 2017, **60**, 4735–4779.
21. Ivashikiv L.B.: Cytokines and STATs: How can signals achieve specificity? *Immunity* 1995, **3**, 1–4.
22. Murphy K.M., Ouyang W., Farr J.D.: Signaling and transcription in T helper development. *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**, 451–494.
23. Miyajima A., Kitamura T., Harada N., Yokota T., Arai K.: Cytokine receptors and signal transduction. *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**, 295–331.
24. Krebs D.L., Hilton D.J.: SOCS: physiological suppressors of cytokine signaling. *J. Cell Sci.* 2000, **113**, 2813–2819.
25. Larsen L., Ropke C.: Suppressors of cytokine signaling. *APMIS* 2002, **110**, 833–844.
26. Baker S.J., Rane S.G., Reddy E.P.: Hematopoietic cytokine receptor signaling. *Oncogene* 2007, **26**, 6724–6737.
27. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G.: The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019, **29**, 347–364.
28. Zychlinsky A., Prevost M.C., Sansonetti P.J.: Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature* 1992, **358**, 167–169.
29. Fuentes-Prior P., Salvesen G.S.: The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem. J.* 2004, **384**, 201–232.
30. Shi J., Zhao Y., Wang Y., Gao W., Ding J., Li P.: Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature* 2014, **514**, 187–192.
31. Monack D.M., Detweiler C.S., Falkow S.: Salmonella pathogenicity island 2-dependent macrophage death is mediated in part by the host cysteine protease caspase-1. *Cell Microbiol.* 2001, **3**, 825–837.
32. Obregon C., Dreher D., Kok M., Cochand L., Kiama G.S., Nicod L.P.: Human alveolar macrophages infected by virulent bacteria expressing SipB are a major source of active interleukin-18. *Infect. Immun.*

33. Fantuzzi G., Dinarello C.A.: Interleukin-18 and interleukin-1: two cytokine substrates for ICE (caspase-1). *J. Clin. Immunol.* 1999, **19**, 1–11.
34. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T.: Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, **7**, 99–109.
35. Frank D., Vince J.E.: Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Different.* 2019, **26**, 99–114.
36. Lee K.H., Kanf T.B.: The molecular links between cell death and inflammasome. *Cell* 2019, **8**, 1057. Doi: 10.3390/cells8091057
37. Brault M., Oberst A.: Controlled denotation: evolution of necroptosis in pathogen defense. *Immun. Cell Biol.* 2017, **95**, 131–136.
38. Naderer T., Fulcher M.C.: Targeting apoptosis pathways in infections. *J. Leukoc. Biol.* 2018, **103**, 275–285.
39. Degterev A., Huang Z., Boyce M., Li Y., Jagtap P., Misushima N., Cune D.G., Matchison T.J., Moskowitz M.A., Yuan J.: Chemical inhibitor of no apoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat. Chem. Biol.* 2005, **1**, 112–119.
40. Kitur K., Parker D., Nieto P., Ahn D.S., Cohen T.S., Chung S., Watchel S., Bueno S., Prince A.: Toxin induced necroptosis is a major mechanism of *Staphylococcus aureus* lung damage. *PLoS Pathog.* 2015, **11**, e1004820
41. Jaeschke H., Lemasters J.J.: Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion. *Gastroenterology* 2003, **125**, 1246–1257.
42. Kalischuk L.D., Inglis G.D., Buret A.G.: Strain-dependent induction of epithelial cell oncosis by *Campylobacter jejuni* is correlated with invasion ability and is independent of cytolethal distending toxin. *Microbiology* 2007, **153**, 2952–2963.
43. Vossenkamper A., Warnes G.: Flow cytometry reveals the nature of oncotic cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, **20**, 4379; <https://doi.org/10.3390/ijms20184379>
44. Kany S., Vollrath J.T., Relja B.: Cytokines and inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, **20**. Doi: 10.3390/ijms20236008
45. Schaper F., Rose-John S.: Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015, **26**, 475–487.
46. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.: The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013, **39**, 1003–1018.
47. Dinarello, C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009, **27**, 519–550.
48. Kaneko N., Kurata M., Yamamoto T., Morikawa S., Masumoto J.: The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm. Regener.* 2019, **39**, <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>
49. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.: IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. 6. Doi: 10.1101/cshperspect.a016295
50. Ni Y., Li H., Zhang Y., Zhang H., Pan Y., Ma J., Wang L.: Association of IL-6 G-174C polymorphism with bone mineral density. *J. Bone Min. Metab.* 2014, **32**, 167–173.
51. Gentile L.F., Cuenca A.G., Vanzant E.L., Efron P.A., McKinley B., Moore F., Moldawer L.L.: Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? *Methods* 2013, **61**, 3–9.
52. Gabay C.: Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 2006, **8**, S3 <https://doi.org/10.1186/ar1917>
53. Allen T.C., Kurdowska A.: Interleukin 8 and acute lung injury. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014, **138**, 266–269.
54. Micallef M.J., Ohtsuki T., Kohno K., Tanabe F., Ushio S., Namba M., Tanimoto T., Torigoe K., Fujii M., Ikeda M., Fukuda S., Kurimoto M.: Interferon-gamma-inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production. *Eur. J. Immunol.* 1996, **6**, 1647–1651.
55. Schleinitz N., Vély F., Harlé J.R., Vivier E.: Natural killer cells in human autoimmune diseases. *Immunology* 2010, **131**, 451–458.
56. Chu W.M.: Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013, **328**, 222–225.
57. Fajgenbaum D.C., June C.H.: Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 2020, **383**, 2255–2273.
58. Cron R., Behrens E.M.: Cytokine storm syndrome. Springer Nature Switzerland AG; Springer International Publishing; 2019.
59. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G.: Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012, **76**, 16–32.
60. Ferrara J.L., Abhyankar S., Gilliland D.G.: Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant. Proc.* 1993, **25**, 1216–1217.
61. Sládková T., Kostolanský F.: The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection. *Acta Virol.* 2006, **50**, 151–162.
62. Younan P., Iampietro M., Nishida A., Ramanathan P., Santos R.I., Dutta M., Lubaki N.M., Koup R.A., Katze M.G., Bukreyev A.: Ebola virus binding to Tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm. *mBio* 2017. 8:e00845–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00845-17>
63. Tang Y., Liu J., Zhang D., Xu Z., Ji J., Wen C.: Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front. Immunol.* 2020, **11**, 1708. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
64. Chien J.Y., Hsueh P.R., Cheng W.C., Yu C.J., Yang P.C.: Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirol* 2006, **11**, 715–722.
65. Matthay M.A., Zemans R.L.: The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu. Rev. Pathol.* 2011, **28**, 147–163.
66. Wang Z., Han W.: Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res.* 2018, **6**, <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0116-0>
67. Sallusto F.: Heterogeneity of human CD4+ T cells against microbes. *Annu. Rev. Immunol.* 2016, **34**, 317–334.
68. Zhao Z., Wei Y., Tao C.: An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. *Clin. Immunol.* 2020; 10.1016/j.clim.2020.108615
69. Gorelik M., Torok K.S., Kietz D.A., Hirsch R.: Hypocomplementemia associated with macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still's disease: 3 cases. *J. Rheumatol.* 2011, **38**, 396–397.
70. Chousterman B.G., Swirski E.K., Weber G.F.: Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017, **39**, 517–528.
71. Cai S., Batra S., Lira S.A., Kolls J.K., Jeyaseelan S.: CXCL1 regulates pulmonary host defense to *Klebsiella* infection via CXCL2, C5, NF- κ B and MAPKs. *J. Immunol.* 2010, **185**, 6214–6225.
72. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Anane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C.: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *J.A.M.A.* 2016, **315**, 801–810.
73. Mera S., Tatulescu D., Cismaru C., Bondor C., Slavcovic A., Zanc V., Carstina D., Oltean M.: Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS* 2011, **119**, 155–163.
74. Rauch P.J., Chudnovskiy A., Robbins C.S., Weber G.F., Etrudt M., Hilgendorf I., Tiglao E., Figueiredo J.L., Iwamoto Y., Theurl I., Garbatov R., Warning M.T., Chicoine A.T., Mouded M., Pittet M.J., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski E.K.: Innate activator B cells protect against microbial sepsis. *Science* 2012, **335**, 597–601.
75. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B., Lavin Y., Swartz T.H., Madduri D., Stock A., Marron T.U., Xie H., Patel M., Tuballes K., Oekelton O.V., Rahman A., Kovatch P., Aberg J.A., Schadt E., Jagannath S., Mazumder M., Charney A.W., Firpo-Betancourt A., Mendu D.R., Jhang J., Reich D., Sigel K., Cardon-Cardo C., Feldmann M., Parekh S., Merad M., Gnjatic S.: An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020, **26**, 1636–1643.
76. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020, **8**, 420–422.
77. Moore J.B., June C.H.: Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020, **368**, 473–474.
78. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P.: The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, **20**, 363–374.
79. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L.L.M., Wang Q.: Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020, **20**, 411–412.
80. Hirano T., Murakami M.: COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity* 2020, **52**, 731–733.
81. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I.: COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine* 2020, **133**:155151. Doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151