

Rola monocytów w odporności

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda, Urszula Lisiecka

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Role of monocytes in immunity

Gliński Z., Żmuda A., Lisiecka U., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

In this article we present the role and discuss the significance of monocytes in both innate and adaptive immunity. Monocytes are the largest white blood cells of convoluted, bilobed nuclei. Growth factors and cytokines determine the monocyte subtype. The monocyte functional and phenotype heterogeneity have been recognized and in the recent years there have been identified their major populations in humans; classical (CD14+CD16-), non-classical (CD14^{dim}CD16+), and intermediate (CD14+CD16+). Each of these subpopulations is distinguished by the expression of distinct surface markers and by their functions in homeostasis and disease. Monocytes develop in bone marrow and travel to tissues and organs in where they become macrophages or dendritic cells. Macrophages are effector cells of the innate immune system that phagocytose bacteria and secrete both pro-inflammatory and antimicrobial mediators. In addition, macrophages play an important role in eliminating diseased and damaged cells through their programmed cell death. Generally, macrophages ingest and degrade dead cells, debris, tumor cells, and foreign materials. Dendritic cells represent a heterogeneous family of immune cells that link innate and adaptive immunity. Their main function is to process antigen material and present it on the cell surface to the T cells of the immune system. Monocytes differentiated into dendritic cells play an important role in innate and adaptive immunity, due to their microbicidal potential, capacity to stimulate CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses and ability to regulate immunoglobulins production by B cells.

Keywords: monocyte, macrophage, dendritic cell, innate and adaptive immunity.

Skład i rola krwi w zdrowiu i chorobach ludzi oraz zwierząt zawsze przykuwała uwagę. Fascynację budziło zwłaszcza działanie lecznicze i odmładzające krwi oraz możliwości diagnozowania chorób z wykorzystaniem analizy składu krwi, szczególnie jej elementów morfotycznych. Po poznaniu składu krwi coraz więcej uwagi poświęcano tym elementom krwi, które stanowią część układu odpornościowego i zapewniają funkcjonowanie odpowiedzi immunologicznej w zdrowym lub zakażonym organizmie. Jedną z komórek krwi, na którą zwrócono uwagę przed ponad 60 laty, był monocyt – największa jednojądrzasta komórka wśród leukocytów stanowiąca 5–7% leukocytów krwi obwodowej człowieka (1). W 1924 r. Sabin, Doan i Cunningham stosując barwienie przyżyciowe wyróżnili wśród komórek śledziony królika monocyty i klastmatocyty (komórki dendrytyczne) oraz ustalili, że cechują się one zdolnością fagocytarną (2). Ci sami badacze zidentyfikowali te dwa typy komórek w wysięku otrzewnowym królika (3). Lewis w 1925 r. stwierdził, że monocyty są obecne we krwi zdrowych ludzi, zaś w 1930 r. wykazano w testach *in vivo*, że przeistaczają

się w makrofagi, czyli komórki żerne (4). Populację monocytów jako układ nieziarnistych, fagocytydujących komórek mieloidalnych opisali w 1960 r. Furth i Cohn i omówili ich rolę w procesach fizjologicznych i w chorobach. Wyróżniono wtedy we krwi obwodowej dwie główne subpopulacje monocytów: klasyczne i nieklasyczne o zróżnicowanych funkcjach (5).

Pochodzenie i struktura monocytów

Monocyty występują u wszystkich kręgowców. Są największymi krwinkami białymi o średnicy 9–20 µm, czasem 40 µm, tak więc ich średnica przewyższa co najmniej 2-krotnie średnicę erytrocytów. Stanowią około 5–7% jądrzastych leukocytów krwi obwodowej. Biologiczny okres półtrwania krążącego monocytu waha się od 1 do 3 dni (6). Jądro najczęściej kształtu nerkowatego, czasem owalnego, otacza zasadochłonna cytoplazma bogata w lizosomy. Cytoplazma zawiera liczne mitochondria i rozbudowany aparat Golgiego (7). Ziarnistości azurofilne w cytoplazmie pochodzą z kompleksu Golgiego rozwijającego się monocytu szpiku kostnego i krwi, ostatecznie łączą się z fagosomami podczas fagocytozy po migracji monocytów do tkanek. Ziarnistości zawierają enzymy lizosomalne (lizozym, elastaza, kolagenaza, katepsyna G, proteaza 3, lipazy, fosfolipaza A2, fosfolipaza D, lizofosfolipazy, DNAza, polisacharydazy, sulfatazy, mieloperoksydaza, cytochrom G245, fosfatazy, acylooksyacylohydrolaza, defensyny) i peroksydazę (8). Monocyty produkują interleukiny, interferony i leukotrieny.

Monocyty powstają przeważnie w szpiku kostnym (9). Protoplastą monocytu jest krwiotwórcza komórka macierzysta (komórka pnia) z markerem CD34⁺ (CD jest koreceptorem komórek złożonym z kilku cząsteczek białkowych), która przekształca się we wspólną komórkę progenitorową dla linii mieloidalnej (common myeloid progenitor). Z niej rozwija się oligopotencjalna komórka progenitorowa dla granulocytów i makrofagów (granulocyte/macrophage progenitor). Nowo powstałe monocyty szybko wydostają się ze szpiku do krwi, krążą krótko we krwi, w razie potrzeby wydostają się z naczyń krwionośnych do tkanek otaczających dane naczynie i stają się makrofagami i komórkami dendrytycznymi. Monocyty we krwi są relatywnie młodymi komórkami (10). W dużych ilościach gromadzą się w śledzionie (11). W szpiku kostnym znajduje się 2 do 3 razy więcej monocytów niż we krwi krążącej. Krążące monocyty nie ulegają podziałom i nie syntetyzują DNA. U myszy czas półtrwania monocytów we krwi krążącej wynosi 22 godz., a średni czas obecności w krwiobiegu wynosi 32 godz. (12). Odnośnie pochodzenia monocytów człowieka i myszy istnieje

także odrębny pogląd, który uwzględnia wyniki cytometrii przepływową, badanie mikrosieci DNA i linii myszy zmodyfikowanych genetycznie. Przeważająca ilość komórek mikrogleju ośrodkowego układu nerwowego pochodzi z pęcherzyka żółtkowego zarodka i utrzymują się przez całe życie. W przewodzie pokarmowym makrofagi pochodzące z monocytów szpiku kostnego zaraz po urodzeniu zastępują makrofagi pochodzące z pęcherzyka żółtkowego. Natomiast w tkankach poza ośrodkowym układem nerwowym i przewodem pokarmowym dominują makrofagi pochodzące z monocytów z wątroby płodowej (13). W okresie życia płodowego monocyty pochodzące z prekursorów erytroidnioidalnych w wątrobie płodu mogą być uwalniane do krążenia w sposób zależny od białka związanego z pęcherzykami plazmalemy (14).

Populacja monocytów jest niejednorodna zarówno pod względem stopnia zróżnicowania, jak i pod względem immunofenotypu. Czynniki wzrostu i cytokiny determinują pojawienie się określonych subpopulacji monocytów (15). U poszczególnych gatunków zwierząt markery monocytów i makrofagów mogą być różne. Marker CD14 jest charakterystyczny dla monocytów ludzi oraz wielu gatunków zwierząt i jest niezbędny do inicjowania prawidłowej odpowiedzi immunologicznej na patogeny, a także jest prekursorem nabytej odpowiedzi immunologicznej (16). U ludzi wyróżnia się trzy główne subpopulacje monocytów: klasyczna (CD14+CD16-), nieklasyczna (CD14^{dim}CD16+) i pośrednia (CD14+CD16+). Różnią się one ekspresją markerów powierzchniowych, funkcjami w homeostazie i w chorobach (17). Monocyty CD14+ cechuje większa ekspresja receptorów dla chemokiny CCR1, CCR2, CCR5, CXCR1, i CXCR2, dzięki czemu mają zwiększoną zdolność do migracji w kierunku uszkodzonych komórek i tkanek objętych procesem zapalnym (18).

Nieklasyczne monocyty cechują odrębne profile transkryptomowe i metaboliczne w porównaniu do monocytów klasycznych, które wykorzystują jako źródło energii metabolizm węglowodanów (19). Subpopulacja klasyczna, określana jako monocyty zapalne, infiltruje tkanki, produkuje cytokiny prozapalne TNF- α , IL-1 β , IL-6, wykazuje ekspresję CCL3 (ligand chemokiny) po stymulacji receptorów TLR (20) i różnicuje się w makrofagi zapalne. Pośrednia subpopulacja monocytów z ekspresją CCR5 świetnie prezentuje antygen, produkuje i wydziela cytokiny. Natomiast subpopulacja nieklasycznych monocytów jest aktywna w fagocytozie z udziałem dopełniacza i receptorów IgG (18), uczestniczy w procesie gojenia ran, pobudza adhezję neutrofilów na granicy śródbłonna poprzez wydzielanie TNF- α (21). Monocyty w odpowiednich warunkach mogą różnicować się w makrofagi rezydujące w tkankach nieaktywne lub w makrofagi przeciwzapalne naprawiające uszkodzone tkanki w ognisku zapalenia, w osteoklasty oraz w komórki olbrzymie (22). Oprócz markerów w błonie komórkowej monocytu są zakotwiczone receptory Toll-podobne, które wchodzi w interakcję z wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami PAMPs, (pathogen-associated molecular patterns).

Pod wpływem tego typu bodźców monocyty migrują do krwi i infiltrują tkanki w ciągu 2–24 godz. (23).

Klasyczne monocyty odgrywają decydującą rolę w fagocytozie, naturalnej i nabytej odporności i migracji, i podlegają zróżnicowaniu, natomiast populacja nieklasycznych monocytów jest aktywna w fagocytozie z udziałem dopełniacza, Fc-gamma i adhezji (18, 19). W oparciu o cytometrię przepływową z użyciem przeciwciał anti-DC14 i CD16 wyróżnia się u zwierząt, podobnie jak u człowieka, trzy subpopulacje monocytów. Oprócz homologii pomiędzy subpopulacjami monocytów myszy, szczura, świni, krowy, konia i małą nieczłękoksztaltnych występują istotne różnice w ekspresji specyficznych genów. U *Macacus rhesus* klasyczne monocyty stanowią około 80% wszystkich monocytów, 10% to subpopulacja monocytów pośrednich i nieklasycznych CD163+ i CCR2 low (receptor chemokiny CC typu 2 o niskiej ekspresji; 24). Fenotypy monocytów makaka są podobne, z tym że nieklasyczne monocyty cechują się mniejszą ekspresją CCR2 i CD64, większą CX3CR1 i CD68. W przypadku monocytów człowieka i myszy istotne różnice dotyczą odwrotnego wzorca ekspresji genów CD64, CXCR4, TREM-1 i CD36. Monocyty CD163+ świni są homologiczne z monocytami CD16+ człowieka (25). Klasyczna subpopulacja świni różni się markerem informacyjnym CD163⁻, nieklasyczna posiada CD163+ i małą ekspresję CCR2. U krowy 90% stanowią monocyty klasyczne z markerami informacyjnymi CD14⁺⁺, CD16⁻, CD163+, 6% nieklasyczne z markerami informacyjnymi CD14⁺⁺, CD16⁺⁺, CD163⁻ i 4% subpopulacja pośrednia z markerami informacyjnymi CD14⁺⁺, CD16+, CD163+. U konia marker informacyjny CD16⁻ ma subpopulacja monocytów klasycznych, a marker informacyjny CD16+ subpopulacja monocytów nieklasycznych (26).

Monocyty spełniają trzy zasadnicze funkcje – biorą udział w odpowiedzi immunologicznej, usuwają czynniki zakaźne i martwe komórki na drodze fagocytozy, uczestniczą w procesie hematopoezy i w procesach zapalnych. W celu realizacji tych funkcji monocyty ulegają zróżnicowaniu i nabywają nowe właściwości.

Różnicowanie monocytów w makrofagi i rola makrofagów

Monocyty stanowią kluczowy element układu odpornościowego (9). Uczestniczą bowiem w odporności jako komórki prekursorowe makrofagów i komórek dendrytycznych, najważniejszych komórek prezentujących antygen w organizmie (27). Zarówno u ludzi, jak i u myszy różnicowanie monocytów w makrofagi obejmuje globalne zmiany transkryptomu, które są ściśle kontrolowane przez różne regulatory transkrypcji i mechanizmy sygnalizacyjne. Guillems i Scott uważają (28), że różnicowanie się monocytów w makrofagi zależy od dostępności nisz (compartments). Nisze byłyby dominującym czynnikiem nadającym makrofagom tożsamość i zdolność do samotrzymania, a nie pochodzenie, jak proponowano wcześniej. Pod wpływem GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

i makrofagów) monocyty różnicują się na subpopulację makrofagów prozapalnych o fenotypie M1-like z makrofagami indukowanymi przez $\text{INF-}\gamma$ o najsilniejszych właściwościach prozapalnych. Produkują one $\text{IL-1}\beta$ (IL- interleukina), IL-6 , IL-12 i $\text{TNF-}\alpha$ (czynnik martwicy nowotworu- α). W następstwie stymulacji niezróżnicowanej populacji makrofagów przez M-CSF (czynnik tworzenia kolonii makrofagów) różnicują się trzy subpopulacje makrofagów: M2a, która stymulowana IL-4 produkuje ECM (macierz pozakomórkowa) cytokinę $\text{TGF-}\beta$ i ligand chemokiny 18 (CCL-18); M2b pod działaniem IL-10 produkuje cytokiny IL-10 i IL-IRA oraz M2c produkującą IL-10 po stymulacji przez IC. Subpopulacje makrofagów M2 uczestniczą w likwidacji stanu zapalnego, naprawie i przebudowie tkanek (29, 30). Dalsza specjalizacja makrofagów zależy od ich lokalizacji w organizmie.

Dojrzałe makrofagi przyjmują charakterystykę unikatową dla poszczególnych tkanek. Osiedlając się w danym narządzie, wpływają w pewnym stopniu na jego stan czynnościowy. Makrofagi szpiku w wyniku uwalniania M-CSF uczestniczą w procesie różnicowania się komórek układu hemopoetycznego, a makrofagi wątroby pod wpływem IL-1 i IL-6 pobudzają hepatocyty do produkcji białek ostrej fazy. Makrofagi w tkance łącznej ulegają zróżnicowaniu w histiocyty, w mózgu i rdzeniu kręgowym w mikroglia, w kościach w osteoklasty, w komórki mezangialne w nerkach, komórki Kupffera w ścianie naczyń zatokowych wątroby, w makrofagi zatok rdzenia węzłów chłonnych i w makrofagi pęcherzyków płucnych (31). Histiocyty spoczynkowe (makrofagi tkankowe), komórki o nieregularnym kształcie, często z płatowatymi wypustkami o rozmiarach 15–100 μm z chwilą pobudzenia zmieniają postać i stają się makrofagami wolnymi lub wędrującymi. Są komórkami fagocytującymi i prezentującymi antygen (32). Neuroglia usuwają uszkodzone neurony, uczestniczą w utrzymaniu homeostazy, reperfacji i zwalczają infekcje (33, 34). Komórki mezangialne (mezangiocyty) mają zdolność do syntezy IL-1 i PDGF (płytkopochodny czynnik wzrostu) i nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF). Uczestniczą w fagocytozie. Komórki Kupffera – osiadłe makrofagi występujące między komórkami śródbłonka, w ścianie naczyń zatokowych wątroby. Uczestniczą w mechanizmach odpornościowych organizmu, poprzez fagocytozę bakterii, komórek nowotworowych, kompleksów przeciwciała – antygen, zużytych erytrocytów i ich fragmentów (35). Makrofagi pęcherzyków płucnych odgrywają ważną rolę w homeostazie, fagocytozie patogenów układu oddechowego i przebudowie tkanek (36). Immunologicznie pobudzone produkują niewielkie ilości cytokin prozapalnych (TNF , IL-6 , COX-2 ; 37), cechują się dużą zdolnością fagocytarną, hamują zapalenie (38). Monocyty mogą także migrować do tkanek nieznajdujących się w stanie zapalenia i pozostawać w nich w stanie niezmienionym (39).

Zróżnicowanie i rola komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne posiadają wypustki przypominające dendryty, ponadto mają wypustki

blaszkowate (lamellipodia). Fenotypowe i funkcjonalne zróżnicowanie komórek dendrytycznych świadczy o ich dużej plastyczności i zdolnością do przystosowania do warunków środowiska (40). Wyróżniają się wśród nich komórki Langerhansa, śródmiąższowe komórki dendrytyczne, komórki dendrytyczne krwi, komórki welonowate, komórki dendrytyczne rdzenia grasicy, komórki dendrytyczne splatające się i komórki dendrytyczne grudek limfatycznych. Na podstawie obecności czynników transkrypcyjnych, Toll-podobnych receptorów i produkowanych interleukin wyróżniają się we krwi człowieka trzy podgrupy komórek dendrytycznych: konwencjonalne $\text{cCD1}(\text{IRF8}/\text{BATF3}$, TLR3 , IL-12p70 , $\text{XCR1}/\text{CD141}^+$) i $\text{cCD2}(\text{IRF4}/\text{TLR1}/2/4/5/8$, IL-6 , IL-23 , $\text{IL-1}\beta$, CD1c^+ , CD172a^+) oraz plazmocytoidalne komórki dendrytyczne $\text{pCD}(\text{E2.2}$, $\text{TLR7}/9$, $\text{INF-}\alpha$, CD123^+ , CD303^+ , CD304^+ ; 41). Komórki dendrytyczne docierają ze szpiku w postaci niedojrzałej. Na powierzchni dojrzałych komórek ma miejsce ekspresja cząsteczek kostymulujących (Cd40 , CD50 , CD60 czy OX40L), receptora chemokiny typu 7 (CCR7) oraz cząsteczki prezentujące antygen (MHC klasy I i II). Produkują cytokiny prozapalne, m.in. IL1 , IL6 , IL10 , IL12 , IL15 , IL18 , chemokiny RANTES (chemokina CCL5), MPC-1 (białko chemotaktyczne dla monocytów) $\text{MIP-1}\alpha$ (białko zapalne makrofagów), $\text{MIP-1}\beta$, TNF , limfotoksyna, $\text{INF-}\gamma$, G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów makrofagów). Stają się profesjonalnymi komórkami prezentującymi antygen (42). Oprócz tego, że są najbardziej efektywnymi komórkami prezentującymi antygen (APC), posiadają też szczególną zdolność do aktywacji dzieciwicych limfocytów T i ich różnicowania (43). Komórki dendrytyczne mogą wychwytywać antygeny bezpośrednio z jelit albo za pośrednictwem komórek M (44). Transportują one antygeny drogą naczyń limfatycznych i prezentują limfocytom T w węzłach limfatycznych lub drogą krwi i prezentują w śledzionie. Proces ten ułatwiają chemokiny (45).

Cytokiny makrofagów, monocytów i komórek dendrytycznych w odporności

Makrofagi wraz z komórkami dendrytycznymi, jako komórki prezentujące antygeny (antigen-presenting cells, APC), są elementem łączącym swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Regulują ponadto zapalenie i inicjują proces regeneracji tkanek oraz eliminują nieprawidłowe komórki, w tym komórki nowotworowe. Dzięki obecności na powierzchni cząsteczek MHC-II i zdolności wiązania antygeny prezentują antygeny limfocytom T, kontrolują ich dojrzewanie i różnicowanie oraz regulują funkcje limfocytów T i B w już zainicjowanej odpowiedzi immunologicznej przez wydzielanie odpowiednich cytokin. Ekspresja receptorów TLR-2 , TRL-4 i TRL-5 umożliwia rozpoznanie składników bakterii, zaś ekspresja receptorów TLR-3 , TLR-7 i TLR-9 na endosomie pozwala rozpoznać wirusowy DNA i RNA (46). Pobudzone makrofagi i komórki dendrytyczne przez interleukiny i $\text{INF-}\gamma$ wpływają na

różnicowanie limfocytów dziewiczych CD4 w kierunku subpopulacji Th1, IL-4 wpływa na rozwój subpopulacji Th2. Limfocyty Th1 są aktywne w odpowiedzi humoralnej, wybitnie wspomagają odpowiedź typu komórkowego i aktywują makrofagi. Limfocyty Th2 wspomagają odpowiedź humoralną za pośrednictwem produkowanych interleukin, m.in. IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. Są one są czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B (47). TGF- β oraz IL-6 indukują transformację limfocytów TCD8+ w limfocyty Th17. Interleukiny IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, CCL20 produkowane przez T17 odpowiadają za rekrutację, aktywację i migrację neutrofilii (48). Interleukiny IL-10, IL-21 limfocytów Th pomagają tworzeniu komórek plazmatycznych i komórek pamięci B. Natomiast IL-10, TGF- β , IL-35 limfocytów Treg są zaangażowane w immunosupresji i tolerancji immunologicznej (49). W zakażeniach bakteriami namnażającymi się pozakomórkowo dominuje reakcja neutrofilów determinowana wytwarzaniem przez makrofagi TNF, IL-1 i chemokin. W zakażeniach wywołanych przez bakterie namnażające się wewnątrzkomórkowo IL-12 wydzielana przez makrofagi pobudza komórki NK i limfocyty T oraz syntezę interferonów (49). Replikację wirusów hamuje i eliminację zakażonych komórek warunkuje INF, IL-12 i IL-15, pobudzając silnie komórki NK. Makrofagi pobudzają komórki NK za pośrednictwem IL-12 i TNF, zaś komórki NK oddziałują na makrofagi przez INF- γ (50).

Piśmiennictwo

- Bennet W.E., Cohn Z.A.: The isolation and selected properties of blood monocytes. *J. Exptl. Med.* 1966, **123**, 145–160.
- Cunningham R.S., Sabin F.R., Doan C.A.: The differentiation of two distinct types of phagocytic cells in the spleen of the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1924, **21**, 326–329.
- Sabin F.R., Doan C.A., Cunningham, R.S.: The separation of the phagocytic cells of the peritoneal exudate into two distinct types. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1924, **21**, 330–334.
- Cavaillon J.M.: The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff. *J. Leukoc. Biol.* 2011, **90**, 413–424.
- Yona S., Jung S.: Monocytes: subset, origins, fates and functions. *Curr. Op. Hematol.* 2010, **17**, 53–59.
- Patel A.A., Zhang Y., Fullerton J.N., Boelen L., Rongvaux A., Maini A.A., Flavell R.A., Gilroy G.W., Asquith B., Macallan D., Yona S.: The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J. Exp. Med.* 2017, **214**, 1913–1923.
- Skinner B.M., Johnson E.E.: Nuclear morphologies: their diversity and functional relevance. *Chromosoma* 2017, **126**, 195–212.
- Nichols B.A., Bainton D.F., Farquhar M.G.: Differentiation of monocytes. Origin, nature, and fate of their azurophil granules. *J. Cell Biol.* 1971, **50**, 498–515.
- Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F.: Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009, **27**, 669–692.
- Volkman A.: The function of monocyte. *Bibl. Haematol.* 1968, **29**, 86–97.
- Weissman I.L., Shizuru J.A.: The origins of the identification and isolation of hematopoietic stem cells and their capability to induce donor-specific transplantation tolerance and treat autoimmune diseases. *Blood* 2008, **112**, 3543–3553.
- Furth van R., Cohn Z.A.: The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.* 1968, **128**, 415–435.
- Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C., Naik S.H., Onai N., Schraml B.U., Segura E., Tussiwand R., Yona S.: Dendritic cells, monocytes and macrophages: A unified nomenclature based on ontogeny. *Nat. Rev. Immunol.* 2014, **14**, 571–578.
- Teh Y.C., Ding J.L., Ng L.G., Chong S.Z.: Capturing the fantastic voyage of monocytes through time and space. *Front. Immunol.* 2019, **10**, 834.
- Boyette L.B., Macedo C., Hadi K., Elinoff B.D., Walters J.T., Ramaswami B., Chalasani G., Taboas J.M., Lakkis F.G., Metes D.M.: Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One* 2017, **12**, e0176460.
- Morenikeji O.B., Thomas B.N.: In silico analyses of CD14 molecule reveal significant evolutionary diversity, potentially associated with speciation and variable immune response in mammals. *Peer J.* 2019, **7**, e7325.
- Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd J., Reusch N., Saglam A., Hinkley E.R., Schultze J.L.: Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2019, **10**, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
- Wong K.L., Tai J.J.Y., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C.: Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood* 2011, **118**, 16–31.
- Gren S.T., Rasmussen T.B., Janciauskiene S., Håkansson K., Gerwien J.G., Grip O.: A single-cell gene-expression profile reveals inter-cellular heterogeneity within human monocyte subsets. *PLoS ONE.* 2015, **10**: e0144351.
- Cros J., Cagnard N., Woollard K., Patey N., Zhang S.Y., Senechal B., Puel A., Biswas S.K., Moshous D., Picard C., Jais J.P., D'Cruz D., Casanova J.L., Trouillet C., Geissmann F.: Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity* 2010, **33**, 375–386.
- Chimen M., Yates C.M., McGettrick H.M., Ward L.S.C., Harrison M.J., Apta B., Dib L.H., Imhof B.A., Harrison P., Nash G.B., Rainger G.E.: Monocyte subsets coregulate inflammatory responses by integrated signaling through TNF and IL-6 at the endothelial cell interface. *J. Immunol.* 2017, **198**, 2834–2843.
- Kopeć-Szlezak J.: Zróżnicowanie monocytów krwi obwodowej. *J. Transf. Med.* 2010, **3**, 62–66.
- Issekutz A.C., Issekutz T.B.: Quantitation and kinetics of blood monocyte migration to acute inflammatory reactions, and IL-1 alpha, TNF-alpha, and IFN-gamma. *J. Immunol.* 1993, **151**, 2105–2115.
- Kim W.K., Sun Y., Do H., Autissier P., Halpern E.F., Piatak jr. M., Lifson J.D., Burdo T.H., McGrath M.S., Williams K.: Monocyte heterogeneity underlying phenotypic changes in monocytes according to SIV disease stage. *J. Leukoc. Biol.* 2010, **87**, 557–567.
- Sanchez C., Domenech N., Vazquez J., Alonso F., Ezquerro A., Dominguez J.: The porcine 2A10 antigen is homologous to human CD163 and related to macrophage differentiation. *J. Immunol.* 1999, **162**, 5230–5237.
- Ziegler-Heitbrock L.: Monocyte subsets in man and other species. *Cell Immunol.* 2014, **289**, 135–139.
- Randolph G.J.: Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2008, **20**, 52–60.
- Guilliams M., Scott C.L.: Does niche competition determine the origin of tissue-resident macrophages? *Nat. Rev. Immunol.* 2017, **17**, 451–460.
- Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X.F., Wang H.: Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res.* 2014, **2**; <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>
- Orekhov A.N., Orekhova V.A., Nikiforov N.G., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Romanenko E.B., Zhang D., Chistiakov D.A.: Monocyte differentiation and macrophage polarization. *Vessel Plus* 2019, **3**, 10.10.20517/2574-1209.2019.04.
- Jakubzick C.V., Randolph G.J., Henson P.M.: Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat. Rev. Immunol.* 2017, **17**, 349–362.
- Cline M.J.: Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 1994, **4**, 2840–2853.
- Saijo K., Glass C.K.: Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, **11**, 775–787.
- Kettenmann H., Hanisch U. K., Noda M., Verkhratsky A.: Physiology of microglia. *Physiol. Rev.* 2011, **91**, 461–553.
- Nguyen A.T., Horuzsko A.: Kupffer cell metabolism and function. *J. Enzymol. Metab.* 2015, **1**, 101. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26937490; PMCID: PMC4771376.
- Lambrecht B.N.: Alveolar macrophage in the driver's seat. *Immunology* 2006, **24**, 366–368.
- Becker S., Mundandhara S., Devlin R.B., Madde M.: Regulation of cytokine production in human alveolar macrophages and airway epithelial cells in response to ambient air pollution particles: Further mechanistic studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005, **207**, suppl. 1, 269–275.
- Joshi N., Walter J.M., Misharin A.V.: Alveolar macrophages. *Cell Immunol.* 2018, **330**, 86–90.
- Chong S.Z., Evrard M., Goh C.C., Ng L.G.: Illuminating the covert mission of mononuclear phagocytes in their regional niches. *Curr. Opin. Immunol.* 2018, **50**, 94–101.
- Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H.: Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010, **327**, 656–661.

41. Watchmaker P.B., Lahl K., Lee M., Baumjohann D., Morton J., Kim S.J., Zeng R., Dent A., Ansel K.M., Diamond B., Hadeiba H., Butcher E.C.: Comparative transcriptional and functional profiling defines conserved programs of intestinal DC differentiation in humans and mice. *Nat. Immunol.* 2013, **15**, 98–108.
 42. Patente T.A., Pinho M.P., Oliveira A.A., Evangelista G.C.M., Bergami-Santos P.C., Barbuto J.A.M.: Human dendritic cells: Their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy *Front. Immunol.* 2019, **9**, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>
 43. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y.J., Pulendran B., Palucka K.: Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**, 767–811.
 44. Corr S.C., Gahan C.C.G.M., Hill C.: M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008, **52**, 2–12.
 45. Alvarez D., Vollmann E.H., Adrian von U.H.: Mechanisms and consequences of dendritic cells migration. *Immunity* 2008, **29**, 325–342.
 46. Gaudino S.J., Kumar P.: Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumor genesis. *Front. Immunol.* 2019, **10**, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00360>
 47. Banchereau J., Brière F., Liu Y. J., Rousset F.: Molecular control of B lymphocyte growth and differentiation. *Stem Cells* 1994, **12**, 278–288.
 48. Kondo T., Takata H., Matsuki F., Takiguchi M.: Cutting edge: phenotypic characterization and differentiation of human CD8+ T cells producing IL-17. *J. Immunol.* 2009, **182**, 1794–1798.
 49. Thakur A., Mikkelsen H., Jungersen G.: Intracellular pathogens: Host immunity and microbial persistence strategies. *J. Immunol. Res.* 2019, **14**. Doi: 10.1155/2019/1356540.
 50. Howard F.H.N., Kwan A., Winder N., Mughal A., Collado-Rojas C., Muthana M.: Understanding immune responses to viruses: Do underlying Th1/Th2 cell biases predict outcome? *Viruses* 2022, **14**, 1493, <https://doi.org/10.3390/v14071493>
-