

PERYCYTY – WAŻNE KOMÓRKI W ODPORNOŚCI I ZAPALENIU

PERICYTES – IMPORTANT CELLS IN IMMUNITY AND INFLAMMATION

Beata TOKARZ – DEPTUŁA¹, Agata PONIEWIERSKA-BARAN¹,
Jakub DEPTUŁA², Wiesław DEPTUŁA³

¹ Katedra Immunologii,

² Zakład Genetyki i Patomorfologii,

Wydział Lekarski z Oddziałem Nauczania w języku angielskim,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie: Perycyty (PC) to komórki ściśle przylegające i otaczające komórki śródbłonka oraz tętniczki i żyłki włosowate, posiadające właściwości kurczliwe i wykazujące podobieństwo do mezenchymalnych komórek macierzystych – MSC (*mesenchymal stem cells*). Komórki te biorąc udział w produkcji elementów blaszki podstawnej, uczestniczą w formowaniu, stabilizacji i dojrzewaniu naczyń krwionośnych. Natomiast wydzielając cytokiny, w tym interleukiny, chemokiny oraz cząsteczki adhezyjne, modulują komórki układu odpornościowego, przez co oddziałują na odporność i procesy zapalne.

Słowa kluczowe: perycyty, odporność, zapalenie

Summary: Pericytes (PCs) are cells that closely adhere and surround endothelial cells, arterioles and capillaries, but they also have contractile ability, which makes them similar to mesenchymal stem cells – MSC. PCs are involved in the production of basal lamina parts, so they participate in the process of angiogenesis – formation, stabilization and maturation of blood vessels. By secreting the cytokines, including interleukins, chemokines and adhesion molecules, they modulate immune system cells, affect immunity and inflammatory processes.

Key words: pericytes, immunity, inflammation

WPROWADZENIE

Perycyty (PC) to elementy, o których wzmianki pojawiły się w XIX wieku i były opisane jako komórki otaczające śródbłonek naczyń włosowatych i nazywano komórkami Rougeta [20, 81]. Ich nazwa pochodzi od słów *peri-* dookoła oraz *cyte-* dorosła komórka (81). PC pochodzą z linii mezodermalnej i ektodermalnej i wykazują podobieństwo do populacji mezenchymalnych komórek macierzystych MSC (ang. *Mesenchymal Stem Cells*) [14]. Są to komórki posiadające duże jądro, a w ich cytoplazmie występuje aktyna i miozyna, w wyniku czego wykazują zdolności kurczliwe [23]. Kształt perycytów przeważnie jest wydłużony i gwiaździsty, z licznymi pseudopodiami otaczającymi najmniejsze tętniczki i żyłki w organizmie [1, 81]. Stanowią one wsparcie dla struktur naczyniowych i zapoczątkowuje proces tzw. „kiełkowania” komórek śródbłonna naczyń – EC (ang. *Endothelial Cells*), w ten sposób uczestniczą w procesie angiogenezy [4, 9, 10, 79]. Wpływają one również na dystrybucję komórek EC, a także ich formowanie, dojrzewanie i stabilizację [33, 61, 70]. Błona podstawna oddzielająca perycyty i komórki śródbłonna, zapewnia im jednocześnie bezpośredni kontakt poprzez specyficzne połączenia, to jest; „peg-socked junctions” – gdzie pseudopodium PC zagłębia się w EC, „tight junctions” – połączenie ścisłe, „adherence junctions” – połączenie przylegające oraz „gap junctions” – połączenie komunikacyjne [2], choć dodatkowo komórki PC i EC są zakotwiczone w błonie podstawnej przez występujące w niej integryny [79]. Perycyty ponieważ uszczelniają naczynia utrzymują barierę krew-mózg, jako że największe „pokrycie” komórek śródbłonna przez perycyty, występuje w układzie nerwowym (stosunek PC do EC wynosi 1:1) [43, 70, 79]. Ponadto uszczelniają one naczynia w wielu tkankach i narządach, min. mięśniach szkieletowych, sercu, mózgu, płucach i tkance tłuszczowej [14, 32, 63], ale brak ich w naczyniach limfatycznych [53]. Poza tym PC poprzez udział w procesie angiogenezy uczestniczą także w tworzeniu mikrośrodowiska rozwijającego się guza [3, 7, 26, 61] i retinopatii cukrzycowej [54]. Ich aktywacja zachodzi w obecności komórek śródbłonna naczyniowego przy udziale kilku szlaków wewnątrzkomórkowego sygnałowania, takich jak Jag1/Notch3, PDGF- β /PDGFR- β , TGF- β /ALK1/5 oraz szlaku angiopoetyna/Tie-2 [25]. Obecnie przyjmuje się także, że PC oprócz wspomnianych funkcji, są ważnymi elementami odporności, a także wpływają i warunkują przebieg zapalenia [8, 27, 34, 41, 47, 50, 51, 65, 66, 69, 72]. Mimo tak znaczącej roli PC w organizmie, istnieje problem z ich identyfikacją z powodu stosunkowo małej ich liczby oraz braku swoistych znaczników za pomocą których możliwe jest ich określenie, tym bardziej, iż stanowią one niejednorodną populację komórek pod względem fenotypu [17]. Obecne do najważniejszych markerów używanych do identyfikacji PC zalicza się m.in receptor- β dla płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGF- β (ang. *Platelet-Derived Growth Factor subunit β*), receptor antygenu-2 dla nerwu

glejowego i siarczanu chondroityny proteoglikanu 4 (ang. *Neuron-Glial antigen 2*, NG2), znacznik białka regulującego RGS5 (ang. *Regulator of G-protein Signaling 5*) oraz znaczniki dla α -aktyny mięśni gładkich (ang. *α -Smooth Muscle Actin*, α SMA), desminy, aminopeptydazy N (CD13), endogliny (CD105), cząsteczek CD146 [17], oraz nestyny, angiopoetyny-1 (Ang-1) i wimetyny (VIM) [64]. Ten pakiet znaczników posiadają jednakże nie wszystkie PC, a nadto markery te nie są wyłącznie swoiste dla populacji tych komórek [3]. Nadto ekspresja tych receptorów na PC, może dynamicznie zmieniać się w zależności od narządu, w tym połączeń sieci mikronaczyniowych, w których występują oraz ich stadium rozwojowego i stanu aktywacji makroorganizmu [3].

PERYCYTY A ODPORNOŚĆ

Rola perycytów w odporności wiąże się z faktem ich podobieństwa min. do monocytów – makrofagów w zakresie zdolności tych komórek do procesu fagocytozy i pinocytozy oraz ekspresji na tych komórkach receptora Tie-2 (ang. *Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1*) dla angiopoetyny 1 i 2 [11, 24, 31, 54, 55] oraz profesjonalnych komórek prezentujących antygen – APC (ang. *Antigen Presenting Cells*), z racji posiadania charakterystycznych znaczników CD4, CD11b, CD45, CD68, CD163 oraz receptora dla głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC (ang. *Major Histocompatibility Complex*) klasy II [8, 27, 50, 51, 65, 66]. Także funkcja PC w odporności wiąże się z występowaniem na nich, receptora dla angiopoetyny-1 (Ang-1)- czyli ligandu receptora o aktywności kinazy tyrozynowej (Tie-2), który kontroluje i stabilizuje naczynia krwionośne [45]. Również obecność na nich receptora dla angiopoetyny-2 (Ang-2) – naturalnego antagonisty Ang-1, to także element warunkujący ich udział w odporności, bo tenże znacznik powoduje przebudowę naczyń min. tworzącym się guzie (58). Wykazano, że wśród chorych na przewlekłą białaczkę limfocytarną, zarejestrowano we krwi pulę monocytów z aktywnym receptorem Tie-2, określanymi jako TEM (ang. *Tie-2-Expressing Monocytes*), którego ilość wzrasta także we krwi m.in. w chorobie nowotworowej, bo migrujące monocyty w kierunku Ang-2 uwalnianej przez naczynia nowotworu – guza, są dodatkowo przez nią aktywowane [13, 15]. Te monocyty TEM mogą być również prekursorami makrofagów z aktywnym receptorem Tie-2 i wchodzi one w skład masy guza nowotworowego [73]. Wspomniana cecha, upodabniająca PC do makrofagów w zakresie procesu fagocytozy i pinocytozy [38, 42] bardzo znamienicie została zarejestrowana w hodowli szczurzych komórek PC [8], izolowanych z tkanki mózgowej po ich immunizowaniu białkiem mieliny lub albuminą jaja kurzego [6]. Wykazano, że perycyty te, traktowane IFN- γ , wykazują ekspresję cząsteczek MHC klasy II i cechują się zdolnością do prezentacji antygeny limfocytom T (6).

Natomiast perycyty mózgu świni, po stymulacji IFN- γ , nie wykazują tak na poziomie mRNA jak i białka, pełnej ekspresji cząsteczek MHC klasy II [56, 67]. Także nie wykazują ekspresji znaczników MHC klasy II oraz cząsteczek CD80 i CD86, mimo traktowania IFN- γ , ludzkie komórki PC, pochodzące z mózgu oraz łożyska i pluripotencjalnych komórek macierzystych o fenotypie CD146⁺ i CD105⁺ [18]. Wykazano jednakże udział PC w aktywacji receptorów rozpoznawania wzorców – PRR (ang. *Pattern Recognition Receptors*), które odpowiedzialne są za wykrywanie swoistych wzorców związanych z patogenem – PAMP (ang. *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) i wzorców molekularnych związanych z zagrożeniem – DAMP (*damage-associated molecular patterns*) [16, 59]. Zarejestrowano także, że PC u ludzi, np. podczas stanu zapalnego, wykazują ekspresję receptorów TLR (ang. *Toll-Like Receptors*), w tym głównie TLR2 i TLR4, choć jest ona słabsza w porównaniu do komórek śródbłonna [16, 59]. W tym zakresie w przypadku perycytów z płuc szczurów, wykazano, że po traktowaniu ich LPS, wykazują one nie tylko nadekspresję znacznika TLR4 ale także wzrost stężenia IL-1 β , ważnej interleukiny przy tworzeniu się inflamasomu [21, 22, 48]. Natomiast PC u myszy o fenotypie SMA⁺, CD13⁺ pochodzą z mózgu, a w odpowiedzi na LPS, uwalniają głównie cytokiny, chemokiny oraz tlenek azotu (NO) [37]. Zaś perycyty z mózgu u ludzi, po stymulacji LPS, endogennym białkiem HMGB1 (ang. *High Mobility Group Box 1*) [29] oraz IFN γ , TNF α i IL-1 β , wykazują – jak i u szczurów, bardzo intensywną ekspresją receptora TLR4 [34]. Dodać należy, że perycyty w ludzkim mózgu, o znaczniku CD73⁺, to dwie odrębne populacje komórek, a mianowicie grupa komórek szybko proliferujących o znaczniku CD90⁺ (Thy-1) oraz komórki CD90⁻ wykazujące silniejszą odpowiedź zapalną po stymulacji LPS i IFN- γ [52]. Przyjmuje się, że PC mózgu ludzkiego, wykazują skutek działania LPS, HMGB1 i agonisty NOD1-C12-*ie*-DAP, wysoką ekspresję PDGFR- β (ang. *Platelet-Derived Growth Factor Receptor- beta*), NG2 (ang. *Neural/Glial antigen 2*) oraz receptorów CD13, CD73 i CD105 [30]. Nadto wykazano, tak u ludzi, jak i myszy i szczurów, PC stymulowane czynnikami prozapalnymi, cechujące się silną ekspresją genów dla cytokin, chemokin oraz dla cząsteczek adhezyjnych (tab.1) i znacznika NOD1 oraz w mniejszym stopniu NOD2, co dowodzi, że są one ważnymi elementami odporności [49].

Udział PC w obronności makroorganizmu wiąże się też z „robieniem” przez nie uprzywilejowanych miejsc w naczyniach dla granulocytów. Wykazano, że tocząc się wzdłuż ściany śródbłonna granulocyty, przeciskają się pomiędzy powiększonymi, w miejscu objętym stanem zapalnym, perycytami, przez co tworzą się tzw. punkty wyjścia dla granulocytów, czyli zwiększa się ich diapedeza. Zjawisko to jest możliwe dzięki ekspresji cząsteczek ICAM-1 (ang. *Intercellular Adhesion Molecule-1*) na komórkach PC oraz znaczników Mac-1 i LFA-1 na granulocytach [62]. Te punkty wyjścia utworzone przez PC to tzw. LER (ang. *Low Expression Regions*) czyli obszary w błonie podstawnej naczynia, które charakteryzują się niską

gęstością kolagenu IV i lamininy 10 [75, 76, 78]. Stan taki powoduje tworzenie się szczelin pomiędzy PC, co prowadzi do poszerzania obszarów LER i co ułatwia wyjście granulocytów z naczyń krwionośnych, a przez to zwiększa się udział tych komórek w odporności [77]. Dodatkowo wykazano, że perycyty obecne w tętniczkach, posiadają ekspresję proteoglikanu NG2⁺, przez co potrafią „instruować” migrujące neutrofile i monocyty, w zakresie odpowiedzi na mediatory prozapalne [76], z tym że w przypadku granulocytów następuje to poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1, MIF (ang. *Macrophage migration Inhibitory Factor*) i CXCL8 [76], a w przypadku monocytów, poprzez limfokinę MIF [5] i chemokinę CCL2 [59]. *In vitro* wykazano, że hodowanie perycytów

TABELA 1. Ekspresja wybranych cytokin, chemokin oraz cząsteczek adhezyjnych na komórkach PC w odpowiedzi na czynniki prozapalne [34, 41, 47]

TABLE 1. Expression of Niven cytokins, chemokins and adhesion particells in PC cells as a response to inflammatory factors [34, 41, 47]

NAZWA SUBSTANCJI	CZYNNIKI PROZAPALNE – GATUNEK SSAKA
Cytokiny:	
G-CSF	– LPS (mysz); IL-1 β , TNF- α i INF- α (człowiek)
GM-CSF	– LPS (mysz); IL-1 β i TNF- α (człowiek)
IFN- γ	– LPS (mysz)
IL-1 α	– TNF- α (szczur)
IL-1 β	– LPS (szczur)
IL-2	– TNF- α (szczur)
IL-6	– TNF- α (szczur); IL-17, HCMV, LPS (człowiek)
IL-8	– LPS, HMGB1, TNF- α , HMCV, IL-1 β , INF- α , IL-1 (człowiek)
IL-10, IL-12, IL13	– LPS (mysz)
IL-14	– INF- α (szczur)
MIF	– LPS i TNF- α (człowiek)
INF- α	– LPS i TNF- α (mysz)
Chemokiny:	
CCL2/MCP-1	– TNF- α (szczur); LPS, TNF- α , IL-1 β i INF- α (człowiek)
CCL3/MIP-1 α	– LPS (mysz); TNF- α (szczur); IL-1 β i INF- α (człowiek)
CCL4	– LPS (mysz)
CCL5/RANTES	– TNF- α (szczur); HCMV, IL-1 β i INF- α (człowiek)
CCL11/eotaxin	– LPS (mysz); TNF- α (człowiek)
CXCL1	– LPS i TNF- α (człowiek); TNF- α (mysz); INF- α (szczur)
CXCL10/IP-10	– LPS, IL-1 β , INF- α i INF- γ (człowiek); TNF- α (szczur)
CXCL11	– HCMV (człowiek)
CX3CL1	– IL-1 α (człowiek)
Cząsteczki adhezyjne:	
ICAM-1	– INF- α i INF- γ (szczur); TNF- α (mysz); LPS, INF- α , INF- γ , IL-1 β i TNF- α (człowiek);
VCAM-1	– TNF- α (szczur); LPS i INF- α (człowiek)

z ludzkiego łożyska o znaczniku NG2⁺ i CD90⁺ wraz z komórkami EC pochodzącymi z ludzkiej żyły pępowinowej, zwiększa ekspresję Mac-1 na powierzchniach neutrofilii, a poprzez to zwiększa potencjalne możliwości ich interakcji z PC [5]. W takim modelu *in vitro*, wykazano, że PC z mózgu świń, są w stanie działać także na neutrofile poprzez chemokinę CXCL8, przy udziale LPS, TNF- α lub IL-1 β [57]. Natomiast poddane takiemu działaniu PC, ale pochodzące z ludzkiego mózgu, cechują się wysoką ekspresją zarówno cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 jak i VCAM-1, odpowiedzialnych za zjawisko adhezji limfocytów do PC [29]. Zarejestrowano także, że w komórkach mózgu u ludzi, przy udziale cząsteczek VCAM-1 oraz VLA-4, dodatkowo dochodzi do interakcji pomiędzy perycytami i komórkami T [74]. Natomiast u myszy PC kontrolując migrację dojrzałych limfocytów T przez śródbłonek naczyniowy z grasicy do krwi obwodowej [80], wpływają na ich migrację, krążenie, a także ich aktywność [60]. Tymczasem PC pochodzenia łożyskowego u ludzi, posiadające charakterystyczne markery NG2, SMA (ang. *Smooth Muscle Actin*), CD90 oraz CD146, mogą ograniczać proliferację komórek T [46], choć hodowane z nieaktywowanymi komórkami T krwi obwodowej, przyczyniają się do aktywacji receptorów białka FoxP3⁺ i znacznika CD25 na komórkach T regulatorowych (Treg) [18]. Także perycyty pochodzące z hPSC (ang. *human Pluripotent Stem Cells*) o ekspresji PD-L1/2 i wydzielające TGF- β , wpływają na ilość komórek Treg i na aktywację komórek T [18], tymczasem PC pochodzące z hodowli komórek siatkówki u ludzi i myszy, wykazują działanie immunosupresyjne, na produkcję IFN- γ i TNF- α [71].

PERYCYTY A ZAPALENIE

Aktywowane komórki PC, podobnie jak komórki śródbłonka (EC), wydzielając szereg cytokin, chemokin oraz innych substancji, powodują zwiększoną rekrutację, mobilizację i aktywację komórek układu odpornościowego, co prowadzi do powstania odczynu zapalnego [34, 41, 47, 69]. Udowodniono, że perycyty występujące w wątrobie (komórki gwiaździste wątroby) i nerkach (komórki mezangium), w odpowiedzi na bodźce prozapalne, wydzielają głównie TNF- α , IL-1 i IFN- γ [40], z tym że PC u ludzi, w porównaniu do komórek EC, są bardziej czułe na działanie IL-17 w procesie wydzielania cząsteczek prozapalnych, czego efektem jest zwiększona ekspresja IL-6, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β oraz CCL2, CCL3, CCL5, CXCL1, CXCL8 i CXCL10, a co w bardzo wyraźny sposób wzmacnia zapalenie [40]. Wiadomo, że występujące głównie na powierzchni monocytów receptory CCR2 dla chemokiny CCL2 i receptory CXCR3 dla chemokiny CXCL10,

kontrolują dystrybucją limfocytów Th1, Tc i komórek NK [40], natomiast występujące chemokiny CCL3 i CCL5, wiążąc się z receptorami CCR1 i CCR5, wpływają na migrację monocytów, makrofagów, limfocytów Th1, Tc oraz komórek NK [28]. Przyjmuje się, że rola chemokin występujących na PC w procesie zapalnym, wiąże się z faktem, że występujące na nich receptory CXCL1 i CXCL8, należące do podgrupy chemokiny CXC, posiadają motyw ELR (ang. *tripeptide motif Glu-Leu-Arg*), czyli sekwencję trzech następujących po sobie aminokwasów – to jest kwasu glutaminowego – leucyny – argininy (Glu-Leu-Arg), co powoduje, że podgrupa tych chemokin (ELR-CXC), jest zdolna do aktywacji – ruchu neutrofilii, a łącząc się z receptorem CXCR2, dodatkowo zwiększa udział tych komórek w procesie angiogenezy [12]. Nadto chemokiny ELR-CXC, promują nie tylko migrację neutrofilii, ale także zwiększają proliferację komórek śródbłonka z ekspresją CXCR1 i CXCR2 [36]. Wykazano, iż do utrzymania w warunkach fizjologicznych ciągłości śródbłonka, konieczna jest obecność komórek PC, choć ich aktywacja, w trakcie procesów zapalnych, może wyzwać dodatkowo wiele czynników stymulujących angiogenezę. Dowiedziono, że nowo powstałe naczynia krwionośne, bez odpowiedniej ilości uszczelniających PC, są nietrwałe, a stabilność uzyskują dopiero po ich opłaszczeniu przez te komórki [35], co dodatkowo chroni naczynia przed rozszerzeniem nabłonka, np. wskutek wysokiego ciśnienia krwi [39]. W badaniach prowadzonych na komórkach PC mózgu świń [56] i szczurów [44], wykazano, że wydzielany przez PC, TNF- α , IL-1 β i IFN- γ , promuje ekspresję syntazy tlenu azotu (iNOS), która może działać jako autokryny i parakryny czynnik kurczowy, prowadząc do rozszerzenia naczyń i napływu komórek układu odpornościowego do ogniska zapalnego. Badania Speyera i wsp. [68] wykazały, że wspomniane zdolności kurczliwe komórek PC z płuc u ludzi, są regulowane przez LPS, na drodze niezależnej od iNOS, ale jest ta regulacja także zależna od czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF) [19]. Ponadto, w wyniku stymulacji PC, TNF- α , IL-1 β i IFN- γ , dochodzi do zwiększenia się w nich poziomu cyklooksygenazy-2 (COX-2), odpowiedzialnej za wytwarzanie prostaglandyn i reaktywnych form tlenu i azotu [56]. W badaniach Janssona i wsp. [34], stwierdzono, że PC ludzkiego mózgu, o fenotypie PDGFR β^+ SMA $^+$, aktywowane IL-1 β i IFN- γ , wykazują dużą ekspresją genów, dla interleukin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych [34]. Zarejestrowano, że zwiększona ekspresja dysmutazy ponadtlenkowej w komórkach PC u ludzi, może zapewnić wyższą tolerancję na stres oksydacyjny w trakcie procesu zapalnego, co potwierdzono także u myszy Pdgfr $\beta^{+/-}$, dowodząc roli tych komórek, choć wykazano, że ilość komórek PC w tej tkance u myszy, jest zależna od ekspresji czynników zapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6, CCL2 i ICAM-1) oraz od jej wieku [9].

PODSUMOWANIE

Komórki PC nie tylko tworzą struktury naczyniowe, biorące udział w stabilizacji dróg krążenia, ale wykazują one także dużą siłę uruchamiającą odpowiedź immunologiczną, w wyniku ekspresji cząstek prozapalnych (tab.1), które aktywują komórki układu odpornościowego. Stan taki wpływa i warunkuje odporność, czego przykładem może być np. nadekspresja cząsteczek adhezyjnych, które kierując i zwiększając ilość komórek odpornościowych do ogniska zapalnego, wzmagają odczyn zapalny.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków Katedry Immunologii i Katedry Mikrobiologii WB US.

LITERATURA

- [1] ALLT G, LAWRENSON JG. Pericytes: cell biology and pathology. *Cells Tissues Organs* 2001; **1**: 1-11.
- [2] ARMULIK A, ABRAMSSON A, BETSHOLTZ C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res* 2005; **6**: 512-523.
- [3] ARMULIK A, GENOVÉ G, BETSHOLTZ C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 2011; **2**: 193-215.
- [4] ARMULIK A1, GENOVÉ G, MÅE M, NISANCIOGLU MH, WALLGARD E, NIAUDET C, HE L, NORLIN J, LINDBLOM P, STRITTMATTER K, JOHANSSON BR, BETSHOLTZ C. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010; **468**: 557-561.
- [5] AYRES-SANDER CE, LAURIDSEN H, MAIER CL, SAVA P, POBER JS, GONZALEZ AL. Transendothelial migration enables subsequent transmigration of neutrophils through underlying pericytes. *PLoS One* 2013; **8**: e60025.
- [6] BALABANOV R, BEAUMONT T, DORE-DUFFY P. Role of central nervous system microvascular pericytes in activation of antigen-primed splenic T-lymphocytes. *J Neurosci Res* 1999; **55**: 578-587.
- [7] BARLOW KD, SANDERS AM, SOKER S, ERGUN S, METHENY-BARLOW LJ. Pericytes on the tumor vasculature: jekyll or hyde? *Cancer Microenviron* 2013; **6**: 1-17.
- [8] BALABANOV R, WASHINGTON R, WAGNEROVA J, DORE-DUFFY P. CNS microvascular pericytes express macrophage-like function, cell surface integrin α M, and macrophage marker ED-2. *Microvasc Res* 1996; **52**:127-142.
- [9] BELL RD, WINKLER EA, SAGARE AP, SINGH I, LARUE B, DEANE R, ZLOKOVIC BV. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010; **68**: 409-427.
- [10] BERGERS G, SONG S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol* 2005; **7**: 452-464.
- [11] CAI J, KEHOE O, SMITH GM, HYKIN P, BOULTON ME. The angiopoietin/Tie-2 system regulates pericyte survival and recruitment in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; **49**: 2163-2171.

- [12] CLARK-LEWIS I, KIM KS, RAJARATHNAM K, GONG JH, DEWALD B, MOSER B, BAGGIOLINI M, SYKES BD. Structure-activity-relationships of chemokines. *J Leukoc Biol* 1995; **57**: 703-711.
- [13] COFFELT SB, TAL AO, SCHOLZ A, DE PALMA M, PATEL S, URBICH C, BISWAS SK, MURDOCH C, PLATE KH, REISS Y, LEWIS CE. Angiopoietin-2 regulates gene expression in TIE2-expressing monocytes and augments their inherent proangiogenic functions. *Cancer Res* 2010; **13**: 5270-5280.
- [14] CRISAN M, YAP S, CASTEILLA L, CHEN CW, CORSELLI M, PARK TS, ANDRIOLO G, SUN B, ZHENG B, ZHANG L, NOROTTE C, TENG PN, TRAAS J, SCHUGAR R, DEASY BM, BADYLAK S, BUEHRING HJ, GIACOBINO JP, LAZZARI L, HUARD J, PEAULT B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008; **3**: 301-313.
- [15] DE PALMA M1, MURDOCH C, VENNERI MA, NALDINI L, LEWIS CE. Tie2-expressing monocytes: regulation of tumor angiogenesis and therapeutic implications. *Trends Immunol* 2007; **12**: 519-524.
- [16] DANESE S, DEJANA E, FIOCCHI C. Immune regulation by microvascular endothelial cells: directing innate and adaptive immunity, coagulation, and inflammation. *J Immunol* 2007; **178**: 6017-6022.
- [17] DIAZ-FLORES L, GUTIÉRREZ R, MADRID JF, VARELA H, VALLADARES F, ACOSTA E, MARTÍN-VASALLO P, DÍAZ-FLORES L JR. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol Histopathol* 2009; **24**: 909-969.
- [18] DOMEV H, MILKOV I, ITS KOVITZ-ELDOR J, DAR A. Immuno-evasive pericytes from human pluripotent stem cells preferentially modulate induction of allogeneic regulatory T cells. *Stem Cells Transl Med* 2014; **3**: 1169-1181.
- [19] DONOGHUE L, TYBURSKI JG, STEFFES CP, WILSON RF. Vascular endothelial growth factor modulates contractile response in microvascular lung pericytes. *Am J Surg* 2006; **191**: 349-352.
- [20] EBERTH GP. VAN DEN BLUTGEFÄSSEN. W: *Handbuch der Lehre von der Geweben des Menschen und der Tiere*. Editor: von Stricker, Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig, 1871, p.191-213
- [21] EDELMAN DA, JIANG Y, TYBURSKI J, WILSON RF, STEFFES C. Toll-like receptor-4 message is upregulated in lipopolysaccharide-exposed rat lung pericytes. *J Surg Res* 2006; **134**: 22-27.
- [22] EDELMAN DA, JIANG Y, TYBURSKI JG, WILSON RF, STEFFES CP. Cytokine production in lipopolysaccharide-exposed rat lung pericytes. *J Trauma* 2007; **62**: 89-93.
- [23] EPLING GP. Electron microscopic observations of pericytes of small blood vessels in the lungs and hearts of normal cattle and swine. *Anat Rec* 1966; **155**: 513-529.
- [24] FENG Y, VOM HAGEN F, PFISTER F, DJOKIC S, HOFFMANN S, BACK W, WAGNER P, LIN J, DEUTSCH U, HAMMES HP. Impaired pericyte recruitment and abnormal retinal angiogenesis as a result of angiopoietin-2 overexpression. *Thromb Haemost* 2007; **97**: 99-108.
- [25] GAENGEL K, GENOVE G, ARMULIK A, BETSHOLTZ C. Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; **29**: 630-638.
- [26] GERHARDT H, BETSHOLTZ C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2005; **314**: 15-23.
- [27] GRAEBER MB, STREIT WJ, KREUTZBERG GW. Identity of ED2-positive perivascular cells in rat brain. *J Neurosci Res* 1989; **22**: 103-106.
- [28] GRIFFITH JW, SOKOL CL, LUSTER AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; **32**: 659-702.
- [29] GUIJARRO-MUÑOZ I, COMPTE M, ÁLVAREZ-CIENFUEGOS A, ÁLVAREZ-VALLINA L, SANZ L. Lipopolysaccharide activates toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem* 2014; **289**: 2457-2468.
- [30] GUIJARRO-MUÑOZ I, CUESTA AM, ÁLVAREZ-CIENFUEGOS A, GENG JG, ÁLVAREZ-VALLINA L, SANZ L. The axonal repellent Slit2 inhibits pericyte migration: potential implications in angiogenesis. *Exp Cell Res* 2012; **318**: 371-378.
- [31] HAMMES HP, LIN J, WAGNER P, FENG Y, VOM HAGEN F, KRZIZOK T, RENNER O, BREIER G, BROWNLEE M, DEUTSCH U. Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004; **53**: 1104-1110.

- [32] HUNG C, LINN G, CHOW YH, KOBAYASHI A, MITTELSTEADT K, ALTEMEIER WA, GHARIB SA, SCHNAPP LM, DUFFIELD JS. Role of lung pericytes and resident fibroblasts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **7**: 820-830.
- [33] JAIN RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003; **9**: 685-693.
- [34] JANSSON D, RUSTENHOVEN J, FENG S, HURLEY D, OLDFIELD RL, BERGIN PS, MEE EW, FAULL RL, DRAGUNOW M. A role for human brain pericytes in neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2014; **11**: 104-120.
- [35] JIANG B, BREY EM. Formation of stable vascular networks in engineered tissues. W: *Regenerative Medicine and Tissue Engineering – cells and biomaterials*, red. D. Eberli. IntechOpen 2011, p.477-502.
- [36] KEELEY EC, MEHRAD B, STRIETER RM. Chemokines as mediators of tumor angiogenesis and neovascularization. *Exp Cell Res* 2011; **317**: 685-690.
- [37] KOVAC A, ERICKSON MA, BANKS WA. Brain microvascular pericytes are immunoreactive in culture: cytokine, chemokine, nitric oxide, and LRP-1 expression in response to lipopolysaccharide. *J Neuroinflammation* 2011; **8**: 139.
- [38] KRISTENSSON K, OLSSON Y. Accumulation of protein tracers in pericytes of the central nervous system following systemic injection in immature mice. *Acta Neurol Scand* 1973; **49**: 189-194.
- [39] LATIES AM, RAPOPORT SI, MCGLINN A. Hypertensive breakdown of cerebral but not of retinal blood vessels in rhesus monkey. *Arch Ophthalmol* 1979; **8**: 1511-1514.
- [40] LIU R, LAURIDSEN HM, AMEZQUITA RA, PIERCE RW, JANE-WIT D, FANG C, PELLOWE AS, KIRKILES-SMITH NC, GONZALEZ AL, POBER JS. IL-17 promotes neutrophil-mediated immunity by activating microvascular pericytes and not endothelium. *J Immunol* 2016; **197**: 2400-2408.
- [41] MAI J, VIRTUE A, SHEN J, WANG H, YANG XF. An evolving new paradigm: endothelial cells-conditionally innate immune cells. *J Hematol Oncol* 2013; **6**: 1-13
- [42] MAJNO G, PALADE GE. Studies on inflammation. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; **11**: 571-605.
- [43] MATHISEN TM, LEHRE KP, DANBOLT NC, OTTERSEN OP. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia* 2010; **9**: 1094-1103.
- [44] MATSUMOTO J, TAKATA F, MACHIDA T, TAKAHASHI H, SOEJIMA Y, FUNAKOSHI M, FUTAGAMI K, YAMAUCHI A, DOHGU S, KATAOKA Y. Tumor necrosis factor- α -stimulated brain pericytes possess a unique cytokine and chemokine release profile and enhance microglial activation. *Neurosci Lett* 2014; **578**: 133-138.
- [45] MORISADA T, KUBOTA Y, URANO T, SUDA T, OIKE Y. Angiopoietins and angiopoietin-like proteins in angiogenesis. *Endothelium* 2006; **2**: 71-79.
- [46] NAUTA AJ, FIBBE WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007; **110**: 3499-3506.
- [47] NAVARRO R, COMPTE M, ALVAREZ-VALLINA L, SANZ L. Immune regulation by pericytes: modulating innate and adaptive immunity. *Front Immunol* 2016; **7**: 1-10.
- [48] NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ P, RATAJCZAK W, TOKARZ-DEPTUŁA B, DEPTUŁA W. Charakterystyka i rola inflamasomów. *Post Biol Kom* 2016; **43**: 237-254.
- [49] NISHIO H, KANNO S, ONOYAMA S, IKEDA K, TANAKA T, KUSUHARA K, ET AL. Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**: 1093-1099.
- [50] NYLAND H, NILSEN R. Localization of Fc gamma receptors in the human central nervous system. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C* 1982; **90**: 217-221.
- [51] PARDRIDGE WM, YANG J, BUCIAK J, TOURTELLOTTE WW. Human brain microvascular DR-antigen. *J Neurosci Res* 1989; **23**: 337-341.
- [52] PARK TI, FEISST V, BROOKS AE, RUSTENHOVEN J, MONZO HJ, FENG SX, MEE EW, BERGIN PS, OLDFIELD R, GRAHAM ES, CURTIS MA, FAULL RL, DUNBAR PR, DRAGUNOW M. Cultured pericytes from human brain show phenotypic and functional differences associated with differential CD90 expression. *Sci Rep* 2016; **6**: 1-17.
- [53] PETROVA TV, KARPANEN T, NORRMÉN C, MELLOR R, TAMAKOSHI T, FINEGOLD D, FERRELL R, KERJASCHKI D, MORTIMER P, YLÄ-HERTTUALA S, MIURA N, ALITALO K. Defective valves and abnormal

- mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med* 2004; **9**: 974-981.
- [54] PFISTER F, FENG Y, VOM HAGEN F, HOFFMANN S, MOLEMA G, HILLEBRANDS JL, SHANI M, DEUTSCH U, HAMMES HP. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008; **57**: 2495-2502.
- [55] PFISTER F, WANG Y, SCHREITER K, VOM HAGEN F, ALTVATER K, HOFFMANN S, DEUTSCH U, HAMMES HP, FENG Y. Retinal overexpression of angiopoietin-2 mimics diabetic retinopathy and enhances vascular damages in hyperglycemia. *Acta Diabetol* 2010; **47**: 59-64.
- [56] PIEPER C, MAREK JJ, UNTERBERG M, SCHWERDTLE T, GALLA HJ. Brain capillary pericytes contribute to the immune defense in response to cytokines or LPS in vitro. *Brain Res* 2014; **1550**: 1-8.
- [57] PIEPER C, PIELOCH P, GALLA HJ. Pericytes support neutrophil transmigration via interleukin-8 across a porcine co-culture model of the blood-brain barrier. *Brain Res* 2013; **1524**: 1-11.
- [58] PLANK MJ, SLEEMAN BD, JONES PF. The role of the angiopoietins in tumour angiogenesis. *Growth Factors* 2004; **1**: 1-11.
- [59] POBER JS, SESSA WC. Inflammation and the blood microvascular system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; **7**: a016345.
- [60] POBER JS, TELLIDES G. Participation of blood vessel cells in human adaptive immun responses. *Trends Immunol* 2012; **33**: 49-57.
- [61] POTENTE M, GERHARDT H, CARMELIET P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell* 2011; **146**: 873-887.
- [62] PROBSTL D, VOISIN MB, WOODFIN A, WHITEFORD J, D'ACQUISTO F, JONES GE, ROWE D, NOURSHARGH S. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *J Exp Med* 2012; **209**: 1219-1234.
- [63] ROCK JR, BARKAUSKAS CE, CRONCE MJ, XUE Y, HARRIS JR, LIANG J, NOBLE PW, HOGAN BL. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **52**: 1475-1483.
- [64] RÓŻYCKA J, BRZÓSKA E, SKIRECKI T. Aspects of pericytes and their potential therapeutic use. *Post Hig Med Dośw* 2017; **71**: 186-197
- [65] SASAKI A, NAKAZATO Y, OGAWA A, SUGIHARA S. The immunophenotype of perivascular cells in the human brain. *Pathol Int* 1996; **46**: 15-23.
- [66] SHEPRO D, MOREL NM. Pericyte physiology. *FASEB J* 1993; **7**: 1031-1038.
- [67] SMITH AM, GRAHAM ES, FENG SX, OLDFIELD RL, BERGIN PM, MEE EW, FAULL RL, CURTIS MA, DRAGUNOW M. Adult human glia, pericytes and meningeal fibroblasts respond similarly to IFN γ but not to TGF- β 1 or M-CSF. *PLoS One* 2013; **8**: e-80463.
- [68] SPEYER CL, STEFFES CP, TYBURSKI JG, RAM JL. Lipopolysaccharide induces relaxation in lung pericytes by an iNOS-independent mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; **278**: 880-887.
- [69] SPEYER CL, WARD PA. Role of endothelial chemokines and their receptors during inflammation. *J Invest Surg* 2011; **24**: 18-27.
- [70] SWEENEY MD, AYYADURAI S, ZLOKOVIC BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci* 2016; **19**: 771-783.
- [71] TU Z, LI Y, SMITH DS, SHEIBANI N, HUANG S, KERN T, LIN F. Retinal pericytes inhibit activated T cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; **52**: 9005-9010.
- [72] TURLEY SJ, CREMASCO V, ASTARITA JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015; **15**: 669-682.
- [73] VENNERI M, DE PALMA M, PONZONI M, PUCCI F, SCIELZO C, ZONARI E, MAZZIERI R, DOGLIONI C, NALDINI L. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood* 2007; **12**: 5276-5285.
- [74] VERBEEK MM, WESTPHAL JR, RUITER DJ, DE WAAL RM. T lymphocyte adhesion to human brain pericytes is mediated via very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1 interactions. *J Immunol* 1995; **154**: 5876-5884.
- [75] VOISIN MB, PRÖBSTL D, NOURSHARGH S. Venular basement membranes ubiquitously express matrix protein low-expression regions. *Am J Pathol* 2010; **176**: 482-495.

- [76] VOISIN MB, WOODFIN A, NOURSHARGH S. Monocytes and neutrophils exhibit both distinct and common mechanisms in penetrating the vascular basement membrane in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; **29**: 1193-1199.
- [77] WANG S, CAO C, CHEN Z, BANKAITIS V, TZIMA E, SHEIBANI N. Pericytes regulate vascular basement membrane remodeling and govern neutrophil extravasation during inflammation. *PLoS One* 2012; **7**: e45499.
- [78] WANG S, VOISIN MB, LARBI KY, DANGERFIELD J, SCHEIERMANN C, TRAN M, MAXWELL P H, SOROKIN L, NOURSHARGH S. Venular basement membranes contain specific matrix protein low expression regions that act as exit points for emigrating neutrophils. *J Exp Med* 2006; **203**: 1519-1532.
- [79] WINKLER EA, BELL RD, ZLOKOVIC BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci* 2011; **14**: 1398-1405.
- [80] ZACHARIAH MA, CYSTER JG. Neural crest-derived pericytes promote egress of mature thymocytes at the corticomedullary junction. *Science* 2010; **328**: 1129-1135.
- [81] ZIMMERMANN K.W. Der feinere bau der blutcapillares. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1923; **68**: 3-109.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 18.09.2018

Przyjęto: 12.10.2018

BeataTokarz-Deptuła

Katedra Immunologii, Wydział Biologii

Uniwersytet Szczeciński

ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

e-mail: beata.tokarz-deptula@usz.edu.pl

tel.: 91/ 444-16-10