

## CHEMERYNA – NOWY REGULATOR PROCESÓW METABOLICZNYCH I ODPORNOŚCIOWYCH

### CHEMERIN – A NEW REGULATOR OF METABOLIC AND IMMUNE PROCESSES

Agnieszka CHYRA<sup>1,2,\*</sup>, Katarzyna GAWEL<sup>1,3,\*</sup>, Joanna CICHY<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Immunologii, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego; <sup>2</sup>Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski Śląskiego Uniwersytetu Medycznego; <sup>3</sup>Metalloproteinase Group Dental School Cardiff University UK

*Streszczenie:* Chemeryna to niedawno odkryty ligand dla receptora serpentynowego CMKLR1 (*chemokine receptor like-1*), obecnego między innymi na powierzchni plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych, makrofagów oraz komórek NK. Syntetyzowana w komórkach wątroby nieaktywna prochemeryna krąży w krwioobiegu i ulega proteolitycznej aktywacji w miejscu toczącej się reakcji zapalnej. Aktywna chemeryna jest silnym chemoatraktantem dla komórek CMKLR1<sup>+</sup>. Ze względu na swe właściwości chemotaktyczne względem wyspecjalizowanych populacji leukocytów chemerynę uważa się za istotny czynnik regulujący przebieg chorób charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym, takich jak: łuszczyca, toczeń rumieniowaty układowy oraz liszaj płaski. Najnowsze doniesienia pokazują, że regulacja migracji komórek układu odporności nie jest jedyną funkcją chemeryny. Białko to jest produkowane także przez komórki tkanki tłuszczowej i wpływa na funkcje adipocytów, takie jak: różnicowanie, indukowane przez insulinę pobieranie glukozy czy lipoliza. Będąc jednocześnie chemoatraktantem i adipokina chemeryna jest więc potencjalnym czynnikiem biorącym udział w przebiegu chorób metabolicznych, którym towarzyszy chroniczny stan zapalny o niskim nasileniu i akumulacja makrofagów. Analiza surowiczego stężenia chemeryny wykazała znaczne różnice w poziomie tego białka między pacjentami cierpiącymi na otyłość i cukrzycę typu 2 a osobami zdrowymi. Poziom krążącej chemeryny koreluje także z wieloma cechami charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego, takimi jak: wysoki wskaźnik BMI, podwyższony poziom trójglicerydów oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Niniejszy artykuł podsumowuje aktualną wiedzę na temat struktury i funkcji chemeryny, ze szczególnym podkreśleniem jej roli w regulacji zarówno odpowiedzi immunologicznej, jak i procesów metabolicznych.

*Słowa kluczowe:* chemeryna, CMKLR1, chemoatraktant, adipokina.

*Summary:* Chemerin is recently discovered ligand for a chemokine receptor like-1 (CMKLR1) expressed primarily by plasmacytoid dendritic cells, macrophages and NK cells. Chemerin is mainly synthesized by

\*współautorzy (równy udział w przygotowaniu publikacji).

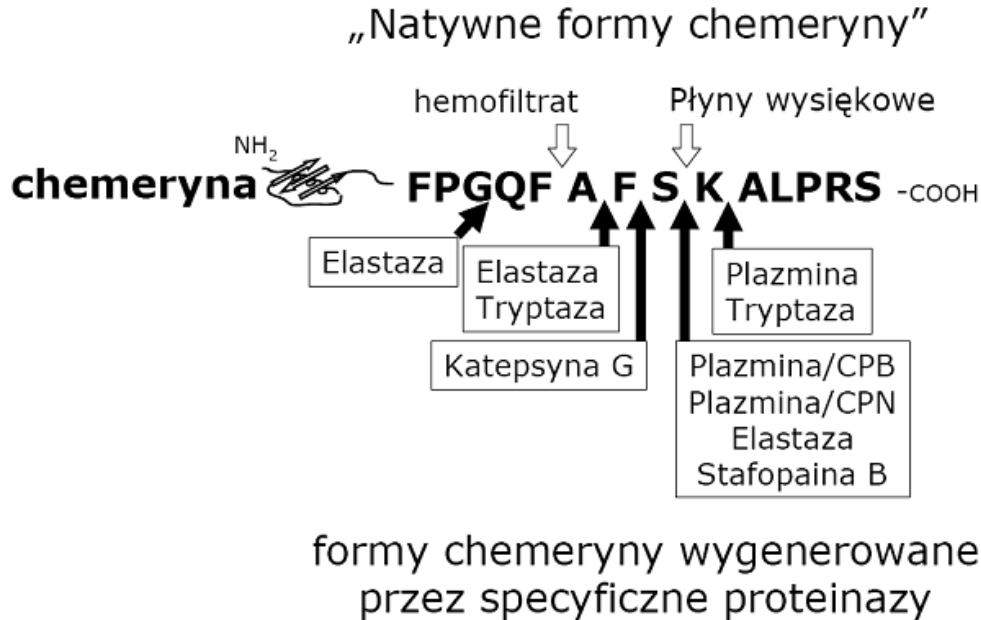
the liver and circulates in the blood in an inactive precursor form – prochemerin. At the site of inflammation prochemerin undergoes proteolytic activation that unleashes its chemotactic activity for CMKLR1<sup>+</sup> cells. As a chemotactic factor for a specific subsets of leukocytes, chemerin contributes to the pathogenesis of chronic inflammatory diseases such as psoriasis, lupus erythematosus and lichen planus. Recent data have demonstrated that chemerin is not only a chemotactic protein for immune cells but also plays a role in regulating differentiation, insulin-induced glucose uptake and lipolysis in adipocytes probably via an autocrine manner. Being a chemoattractant and an adipokine (signaling molecule secreted by adipose tissue), chemerin is a potential factor involved in the pathogenesis of metabolic disorders characterized by a chronic, low-grade inflammation and macrophage infiltration. This is supported by circulating chemerin levels that differ significantly between obese and diabetic patients compared with healthy individuals. Serum chemerin levels are also correlated with metabolic syndrome-related parameters including BMI, triglycerides and hypertension. In this review we summarize current knowledge about chemerin with focus on the role of this protein in regulating immune responses and metabolic processes.

*Key words:* chemerin, CMKLR1, chemoattractant, adipokine.

## CHEMERYNA – BUDOWA I REGULACJA AKTYWNOŚCI

W 1997 roku w skrawkach skórnych traktowanych tazarotenem (pochodna retinolu) wykryto wysoką ekspresję genu o nieokreślonej funkcji. Ze względu na sposób indukcji ekspresji gen ten nazwano *TIG2* (ang. *tazarotene-induced gene 2*). Wysoką ekspresję *TIG2* wykazano w niezmiętej chorobowo skórze pacjentów cierpiących na łuszczycę, natomiast w obrębie zmian łuszczycowych ekspresja tego genu była niska. Miejscowa aplikacja tazarotenu powodowała spektakularny wzrost ilości mRNA dla genu *TIG2*. Ze względu na wysoką ekspresję w skórze, białkowemu produktowi genu *TIG2* przypisywano funkcję utrzymywania prawidłowego stanu tego organu [19]. Na podstawie analizy danych zawartych w bazie GenBank wiadomo, że gen *TIG2* znajduje się w genomie człowieka w pozycji 7q36.1, zbudowany jest z 734 nukleotydów oraz nie zawiera intronów [38].

W roku 2003 dwie niezależne grupy zidentyfikowały białkowy produkt genu *TIG2* – chemerynę jako ligand dla sierozego receptora CMKLR1 [17, 36]. Wyizolowany z hemofiltratów ligand CMKLR1 – białko o masie 15 566 kDa składało się ze 134 aminokwasów (ryc. 1), a jego strukturę stabilizowało 6 reszt cysteinowych tworzących 3 mostki disiarczkowe. Ponadto w strukturze badanego białka wyróżniono potencjalne miejsca fosforylacji kinazą kazeinową typu II oraz kinazą białkową C, a także dwa miejsca mirystylacji. Na podstawie składu aminokwasowego i struktury chemeryny białko to można przyporządkować do rodziny katelicydyn/cystatyn [44]. Do tej grupy białek należą także między innymi peptydy antybakteryjne oraz inhibitory proteinaz cysteinowych. Charakterystyczną cechą strukturalną katelicydyn/cystatyn jest obecność co najmniej jednej domeny cystatynowej, zbudowanej z pięciu odcinków łańcucha polipeptydowego o strukturze antyrównoległej harmonijki  $\beta$  okalającej pięcioskrętną  $\alpha$ -helisę [17]. Przy tej okazji należy jednak nadmienić, że do tej pory nie ma danych krystalograficznych dotyczących struktury chemeryny, a istniejące doniesienia na ten temat opierają się na wynikach badań NMR oraz przewidywań struktury na podstawie „metody rozpoznawania zwoju” (ang. *protein fold recognition*).



RYCINA 1. Niektóre z wykrytych modyfikacji C-końca prochemeryny. Strzałkami oznaczono miejsca proteolizy wykryte w hemofiltratatach lub płynach wysiękowych („natywne formy chemeryny”) lub miejsca działania poszczególnych proteinaz (formy chemeryny wygenerowane przez specyficzne proteiny)

FIGURE 1. Proteolytic cleavage of one of several sites in the C-term of chemerin. Native isoforms and isoforms generated by specific proteases are shown

Równoległe badania oparte na analizie płynów wysiękowych pacjentów cierpiących na nowotwór wątroby, jajnika oraz płynu stawowego chorych na reumatoidalne zapalenie stawów pozwoliły na wyizolowanie innej formy chemeryny, złożonej ze 137 aminokwasów ( $M=15\ 876$  kDa) (ryc. 1), zdolnej do 100-krotnie silniejszej aktywacji receptora CMKLR1 niż forma prekursorowa, która jak obecnie wiadomo składa się ze 163 aminokwasów, w których pierwsze 20 stanowią peptyd sygnałowy. Ponadto stwierdzono, że przekształcenie proformy w formę biologicznie aktywną zachodzi zewnątrzkomórkowo [36].

Po usunięciu 20-aminokwasowej sekwencji sygnałowej z końca-N białka, powstaje nieaktywna proforma chemeryny (prochemeryna), która krąży w krwiobiegu. Aktywacja prochemeryny zachodzi dzięki działaniu enzymów proteolitycznych modyfikujących koniec karboksylowy tego białka [40]. Sekwencja końca-C chemeryny jest kluczowa dla jej aktywności, gdyż badanie interakcji CMKLR1 z syntetycznymi peptydami różnej długości odpowiadającymi sekwencji C-końcowej aktywnej formy pokazały, że zmiana nawet jednego aminokwasu znacznie modyfikuje właściwości chemotaktyczne [37].

Enzymami aktywującymi chemerynę mogą być proteazy serynowe biorące udział w kaskadzie krzepnięcia krwi oraz w procesach zapalnych, takie jak: plazmina, czynniki VIIa i XIIIa kaskady krzepnięcia krwi oraz urokinazowy i tkankowy aktywator plazminogenu (uPA i tPA). Zdolność do proteolitycznej modyfikacji proformy chemeryny mają również enzymy zawarte w ziarnistościach azurofilnych neutrofilów (elastaza neutrofilowa oraz katepsyna G) oraz tryptaza komórek tucznych. Słaby, ale oznaczalny efekt aktywacji prochemeryny ma także składnik dopełniacza C1s [35, 40]. Oprócz proteaz serynowych w aktywacji chemeryny mogą uczestniczyć proteazy cysteinowe, takie jak produkowana przez *Staphylococcus aureus* stafo-paina B (ryc. 1) [13].

Doniesienia ostatnich lat pokazują, że aktywność biologiczna chemeryny może ulec zwiększeniu dzięki dodatkowej modyfikacji przez osoczowe karboksypeptydazy – CPB i CPN. Enzymy te podnoszą aktywność chemeryny poprzez hydrolizę C-końcowej reszty lizyny z formy powstałej po trawieniu plazminą [6]. Formy chemeryny będące produktami działania różnych proteaz zostały zebrane w tabeli 1.

Proteoliza może również obniżać aktywność chemeryny. Neutrofilowa proteinaza 3 jest zdolna do przekształcenia prochemeryny w chemerynę-155 o niskiej aktywności biologicznej, natomiast chymaza komórek tucznych, hydrolizując 3 aminokwasy na końcu C najbardziej aktywnej chemeryny-157 przekształca ją w mało aktywną chemerynę-154 [10].

Ważną rolę w regulacji aktywności chemeryny pełnią najprawdopodobniej także płytki krwi, które magazynując mieszaninę różnych form tego białka mogą uwalniać je w miejscu uszkodzenia tkanki pod wpływem stymulacji [6].

Chociaż mRNA dla chemeryny znaleziono po raz pierwszy w skórze, obecnie wiadomo, że także w innych tkankach i narządach, między innymi w płucach, przysadce, łożysku, jajnikach oraz wątrobie, jest syntetyzowana chemeryna. Ponadto wątroba wydaje się być jednym z głównych źródeł tego białka, odpowiedzialnym za jego stosunkowo wysokie stężenie w osoczu, wynoszące około 3 nM u człowieka i 0,6 nM u myszy [8, 43, 44]. Ostatnie doniesienia wskazują również na tkankę tłuszczową jako znaczące źródło chemeryny. Analiza *northern blot* wykazała

TABELA 1. Formy chemeryny powstałe poprzez proteolityczną modyfikację ludzkiej prochemeryny przez proteazy [6]: CPB – karboksypeptydaza B, CPN – karboksypeptydaza N  
TABLE 1. Human chemerin isoforms generated by proteolytic modification:  
CPB – carboxypeptidase B, CPN – carboxypeptidase N

Forma chemeryny	Sekwencja C-końca	Proteaza
Prochemeryna (1-163)	...YFPGQFAFSKALPRS	–
Chemeryna -158 (21-158)	...YFPGQFAFSK	Plazmina , Tryptaza
Chemeryna -157(21-157)	...YFPGQFAFS	Plazmina/CPB, Plazmina/CPN, Elastaza neutrofilowa, Stafopaina B
Chemeryna -156 (21-156)	...YFPGQFAF	Katepsyna G
Chemeryna -155 (21-155)	...YFPGQFA	Elastaza neutrofilowa, Tryptaza
Chemeryna -152 (21-152)	...YFPG	Elastaza neutrofilowa

obecność transkryptu dla chemeryny zarówno w trzewnej tkance tłuszczowej, jak i najądrzach oraz tłuszczu brązowym [30].

Mimo że coraz więcej wiadomo na temat funkcji biologicznych chemeryny mechanizmy odpowiedzialne za regulację jej syntezy wciąż są stosunkowo słabo poznane. Pierwszym poznany regulatorem ekspresji *TIG2* jest tazaroten, pochodna kwasu retinowego, stosowana w terapii chorób skóry [19]. Ze względu na obecność chemeryny w skórze osób chorujących na łuszczycę szczególnie interesujące z terapeutycznego punktu widzenia wydaje się poznanie czynników regulujących produkcję tego białka w przebiegu tej choroby. Badania *in vitro* wykazały, że ludzkie fibroblasty uwalniają zwiększone ilości chemeryny do medium hodowlanego po stymulacji kwasem retinowym i kalcytriolem. Traktowanie tych samych komórek cytokinami prozapalnymi obecnymi w obrębie płytek łuszczycowych ( $\text{INF-}\gamma$ ,  $\text{INF}\alpha$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  oraz IL-8) nie wpływa na produkcję chemeryny [2].

W tkance tłuszczowej potencjalnym stymulatorem produkcji chemeryny jest IL-1 $\beta$ . Linie komórek tłuszczowych 3T3-L1 oraz BAT (adipocyty brązowej tkanki tłuszczowej) traktowane IL-1 $\beta$  wykazują zwiększoną sekrecję chemeryny do medium oraz podniesiony poziom mRNA dla tego białka. Efekt stymulacji syntezy chemeryny w opisanym modelu może być zahamowany przez partenolid (inhibitor czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B), przy czym związek ten obniża również podstawowy (a nie tylko indukowany przez IL-1 $\beta$ ) poziom syntezy chemeryny w adipocytach. Obserwacje te wskazują na ważną rolę czynnika NF $\kappa$ B jako czynnika stymulującego syntezę chemeryny przez komórki tłuszczowe w warunkach *in vitro*. Stymulowana przez IL-1 $\beta$  synteza chemeryny jest także zależna od kinaz MAP p44/p42, kinaz Janus oraz PI3, co wykazały eksperymenty z zastosowaniem specyficznych inhibitorów [12].

Innymi czynnikami indukującymi produkcję chemeryny są hormony osteotropowe, zaangażowane w rozwój i przebudowę kości, takie jak kalcytriol i analog kortykosteroidów, deksametazon, na co wskazują badania z użyciem mysiej linii komórkowej

TABELA 2. Czynniki regulujące syntezę chemeryny  
TABLE 2. Factors regulating chemerin synthesis

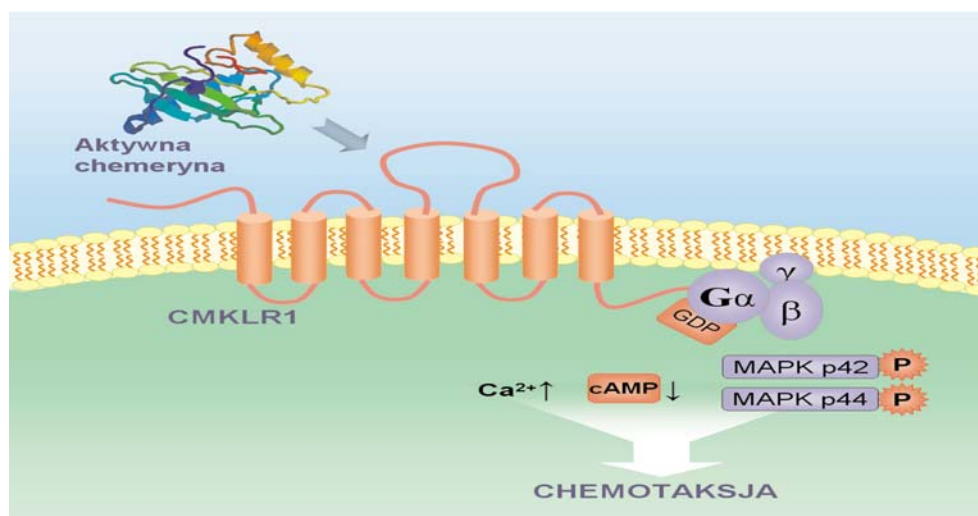
Czynnik	Tkanka/linia komórkowa	Wpływ na ekspresję chemeryny	Źródło
tazaroten	skóra	↑	19
kwas retinowy kalcytriol	fibroblasty	↑	2
IL-1 $\beta$	linie komórek tłuszczowych (3T3-L1, BAT)	↑	12
partenolid	linie komórek tłuszczowych (3T3-L1, BAT)	↓	12
kalcytriol deksametazon	komórki zrębowe szpiku kostnego (ST2)	↑	1

ST2 reprezentującej komórki zrębowe pochodzące ze szpiku kostnego [1]. Czynniki regulujące ekspresję chemeryny w różnych tkankach zostały zebrane w tabeli 2.

## RECEPTORY WIĄŻĄCE CHEMERYNĘ

Pierwszym poznany receptorem dla chemeryny jest CMKLR1 (ang. *chemokine-like receptor 1*), nazywany również ChemR23 u ludzi oraz DEZ u myszy. Mysia forma tego receptora wykazuje 80,3% identyczności z formą ludzką. CMKLR1 jest typowym receptorem serpentynowym, siedmiokrotnie przecinającym błonę komórkową, oddziałującym w części cytoplazmatycznej z białkami G. Receptor CMKLR1 wykazuje dużą homologię z receptorami neuropeptydów i chemoatraktantów [18, 28]. Połączenie aktywnej cząsteczki chemeryny z jej receptorem powoduje szereg zmian w komórce, takich jak: podniesienie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, hamowanie akumulacji cAMP oraz fosforylację kinaz MAP p44 oraz p42 (ryc. 2) [36].

Obecność CMKLR1 stwierdzono na powierzchni komórek odpornościowych: rezydentnych makrofagów tkankowych u myszy i człowieka oraz ludzkich



RYCINA 2. Połączenie aktywnej chemeryny z receptorem CMKLR1 komórek układu odpornościowego (makrofagów, plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych) wywołuje kaskadę sygnałów wewnątrzkomórkowych: wzrost stężenia jonów wapnia w komórce, spadek akumulacji cyklicznego AMP, fosforylację kinaz białkowych MAP p42 oraz MAP p44. Zmiany te ostatecznie prowadzą do chemotaksji komórek do miejsca zapalenia. Górna część ryciny przedstawia prawdopodobną strukturę chemeryny wygenerowaną na serwerze I-TASSER i zilustrowaną przy użyciu programu RasMol

FIGURE 2. Binding of bioactive chemerin to its receptor CMKLR1 on some immune cells (macrophages, plasmacytoid dendritic cells) initiates: an increase in calcium concentration, downregulation of cAMP levels, phosphorylation of MAP p42 and MAP p44 kinases, resulting in chemotaxis. Upper panel shows the predicted chemerin structure assessed by I-TASSER structure assembly simulations

plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (mysie pDC nie wykazują ekspresji tego receptora) [42, 43]. CMKLR1 pozwala więc odróżnić pDC od innych komórek krążących we krwi oraz wskazuje na specyficzne działanie chemeryny na tę subpopulację komórek dendrytycznych [43]. Również subpopulacja komórek NK o fenotypie CD56<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup> ma na swej powierzchni receptor CMKLR1 [23].

Ostatnie doniesienia pokazują jednak, że ekspresja receptora dla chemeryny nie jest ograniczona tylko do komórek układu immunologicznego. U myszy stwierdzono jego obecność w sercu, płucach, łożysku, białej tkance tłuszczowej oraz w gruczołach przytarczycznych, co może wskazywać na jego rolę w osteogenezie i rozwoju tkanki chrzęstnej [8, 18]. Wiadomo, że receptor ten pojawia się także na powierzchni ludzkich adipocytów w procesie ich różnicowania [3, 30].

Czynniki wpływające na ekspresję receptora chemeryny na powierzchni komórek nie są w pełni poznane. Wiadomo, że obecność CMKLR1 na makrofagach tkankowych może być modyfikowana przez działanie różnych cytokin i czynników bakteryjnych. Stymulacja makrofagów ligandami dla receptorów Toll-podobnych, takimi jak: LPS, polyI:C, CpG oraz cytokinami prozapalnymi, takimi jak: TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$ , powoduje spadek ekspresji tego receptora, natomiast pod wpływem cytokin przeciwzapalnych (TGF- $\beta$ ) ilość CMKLR1 na powierzchni makrofagów wzrasta [42].

CMKLR1 może być wykorzystywany jako koreceptor przez niektóre szczepy wirusów niedoboru odporności, takie jak HIV-1 oraz SIV. CMKLR1, podobnie jak inne receptory chemokin ułatwia wirionom wnikanie do wnętrza komórki gospodarza [28].

W ostatnim czasie pokazano, że chemeryna oddziałuje także z sierocym receptorem CCRL2 (ang. *CC chemokine receptor-like 2*), obecnym na powierzchni mastocytów, komórek T, neutrofilii, monocytów, komórek szpikowych CD34<sup>+</sup> i wywodzących się z monocytów – makrofagów oraz komórek dendrytycznych. Ekspresja tego receptora zwiększa się po aktywacji komórek. CCRL2 jest receptorem serpentynowym, co mogłoby wskazywać na jego udział w procesach chemotaktycznych. Badania strukturalne pokazały jednak obecność nietypowego motywu w obrębie 2 pętli wewnątrzkomórkowej tego receptora. Zamiast charakterystycznej dla receptorów chemokin i przenoszących sygnał sekwencji DRYLAIV,

TABELA 3. Ekspresja receptorów dla chemeryny

TABLE 3. Expression of chemerin receptors

	CMKLR1	CCRL2
Komórki układu odpornościowego	Makrofagi Komórki dendrytyczne (pDC) Komórki NK CD56 <sup>low</sup> CD16 <sup>+</sup>	Monocyty / makrofagi Komórki dendrytyczne Limfocyty T Neutrofile
Pozostałe komórki, tkanki, narządy	Adipocyty Serce Płuca Łożysko Biała tkanka tłuszczowa Przytarczyce	Mastocyty Komórki szpiku CD34 <sup>+</sup> Serce Płuca

CCRL2 ma motyw QRYLVFL u ludzi i QRYRVSF u myszy. Ponadto hCCRL2 i mCCRL2 wykazują tylko 51% identyczności sekwencji, podczas gdy większość mysich i ludzkich GPCR jest identycznych w około 80 procentach. Związanie chemeryny z CCRL2 nie powoduje uruchomienia wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej (chemeryna nie jest internalizowana), a ekspozycja karboksylowego końca tego białka dzięki oddziaływaniom z CCRL2 umożliwia interakcję z receptorem CMKLR1. CCRL2 może więc służyć jako receptor zwiększający stężenie prochemeryny w określonej lokalizacji tkankowej umożliwiając hydrolizę z udziałem enzymów wydzielanych przez makrofagi i komórki tuczne. Takie zagęszczenie przyczynia się do wzmocnienia lokalnej produkcji aktywnego białka, które może być potem uwalniane z powierzchni komórki. Ekspresja CCRL2 przez komórki stromalne płuc lub serca może służyć jako rezerwuuar chemeryny (tab. 3) [41].

## CHEMERYNA JAKO REGULATOR ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Pomimo że cząsteczka chemeryny wykazuje większe podobieństwo do cząsteczek cystatyn i katelicydyn niż do chemokin [44], najlepiej poznaną funkcją tego białka jest działanie chemotaktyczne. Komórki mające receptor dla chemeryny (makrofagi i niedojrzałe plazmacytoidalne komórki dendrytyczne) migrują aktywnie zgodnie z jej gradientem, przy czym odsetek migrujących komórek badany w układzie *in vitro*, jest największy przy stężeniach chemeryny od 100 pM do 1 nM [36]. Badania na mysich makrofach otrzewnowych pokazały, że chemeryna stymuluje nie tylko migrację, ale także adhezję komórek mających receptor CMKLR1. Indukowane przez chemerynę oddziaływanie makrofachów z fibronektyną czy VCAM-1 jest wynikiem zwiększonego grupowania integryn na powierzchni migrujących komórek [11].

Eksperymenty *in vitro* i *in vivo* pokazały, że chemeryna jest mediatorem migracji komórek dendrytycznych przez żyłkę z wysokim śródbłonkiem (HEV) w warunkach homeostazy oraz odpowiada za akumulację tych komórek, obserwowaną w tkankach objętych stanem zapalnym. Eksperymenty *in vitro* prowadzone na komórkach śródbłonka różnego pochodzenia (m.in. tętnicy biodrowej) nie wykazały jednak produkcji chemeryny zarówno w stanie równowagi, jak i po aktywacji odpowiednimi cytokinami. Nie wiadomo na razie, czy produkcja tego chemoatraktanta jest cechą wyspecjalizowanego śródbłonka (na przykład HEV) obecnego w obwodowych narządach limfatycznych, czy też chemeryna produkowana jest przez komórki stromalne towarzyszące HEV [32].

Chemeryna jest związana ze stanem zapalnym, jej duże ilości oznaczono w wysiękach chorych na raka jajnika (stężenie chemeryny w tych płynach wynosi 1,8–7 nM) oraz w mazi stawowej u osób cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów (22 nM) [32, 36]. Aktywna chemeryna powoduje rekrutację w miejsce toczącego się zapalenia plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych, które w zależności od środowiska mogą przekształcać się w prozapalne komórki prezentujące antygen lub też w komórki supresorowe. Aktywna chemeryna reguluje też napływ makrofachów tkankowych.



Aktywacja chemeryny zachodzi najprawdopodobniej we wczesnych etapach stanu zapalnego, ponieważ komórki produkujące enzymy zdolne do aktywacji prochemeryny pojawiają się w miejscach uszkodzenia tkanek jako jedne z pierwszych. Chemeryna może być zatem łącznikiem między wrodzoną, nieswoistą odpowiedzią immunologiczną a odpowiedzią swoistą.

Niedawno opublikowane badania pokazują, że chemeryna może brać udział także w patogenezie chorób związanych z chronicznym stanem zapalnym. Przykładem takiej choroby jest łuszczyca, schorzenie o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzujące się zwiększoną syntezą interferonów typu I oraz akumulacją pDC w skórze [20]. Molekularne przyczyny nadmiernej migracji tych komórek do skóry jeszcze do niedawna nie były znane. Analizy skrawków skórnych przylegających do płytek łuszczycowych oraz wczesnych zmian skórnych pokazały podwyższoną ekspresję chemeryny w tych obszarach. W skórze łuszczycowej objętej przewlekłymi zmianami ekspresja chemeryny była znacznie niższa. Dane te wskazują na chemerynę jako na przyczynę akumulacji pDC w skórze pacjentów cierpiących na łuszczycę, dlatego też chemeryna uważana jest za marker wczesnych stadiów tej choroby [2, 29].

Oprócz łuszczycy chemeryna prawdopodobnie pełni także znaczącą rolę w przebiegu toczenia rumieniowatego. Analiza biopsji skórnych wykazała podwyższony poziom chemeryny w naskórku i warstwie ziarnistej keratynocytów u 64% pacjentów ze zdiagnozowanych toczeniem [31].

Kolejne doniesienia o udziale chemeryny w toczącym się stanie zapalnym wskazują na dwukrotnie wyższe średnie stężenie tego białka w surowicy pacjentów przewlekle dializowanych (542,2  $\mu\text{g/l}$ ) w porównaniu z osobami zdrowymi (254,3  $\mu\text{g/l}$ ) z wartością współczynnika przesączania kłębuszkowego GFR  $>50$  ml/min [24].

Ze względu na obecność CMKLR1 na powierzchni komórek NK sugeruje się również udział chemeryny w patogenezie schorzeń charakteryzujących się akumulacją tego typu komórek. Podwyższona ekspresja chemeryny pokazana została na przykład w nabłonku objętym stanem zapalnym pacjentów cierpiących na liszaj płaski [23], a ponadto subpopulacja komórek NK  $\text{CD56}^{\text{low}}\text{CD16}^+$  wykazuje aktywność chemotaktyczną względem chemeryny [29]. Na podstawie powyższych doniesień postuluje się, że chemeryna stanowi dodatkowy (oprócz chemokin CXCL10 i CCL5) czynnik powodujący nacieki komórek NK w rejon chorobowo zmienionej skóry [21].

Oprócz udziału w rekrutacji komórek odpornościowych w miejsce toczącej się reakcji zapalnej, chemeryna może działać też jako czynnik przeciwzapalny. Mysie makrofagi otrzewnowe, aktywowane LPS i  $\text{INF-}\gamma$  w warunkach *ex vivo* produkują mniej cytokin prozapalnych, takich jak:  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$  i RANTES, jeśli przed aktywacją były inkubowane z syntetycznym peptydem C15, odpowiadającym sekwencji C-końcowej aktywnej chemeryny. Wstrzyknięcie pikogramowych ilości peptydu C15 do mysiej otrzewnej na godzinę przed indukcją stanu zapalnego znacznie ogranicza rekrutację neutrofilów i monocytów z krwi do jamy otrzewnej oraz obniża poziom wspomnianych cytokin prozapalnych w płynie otrzewnowym. z uwagi na te wyniki można przypuszczać, że klasycznie aktywowane makrofagi są zdolne do przekształcenia chemeryny w peptydy o działaniu przeciwzapalnym. Enzymami odpowiedzialnymi za to przekształcenie są proteazy cysteinowe, prawdopodobnie

kalpainsy i katepsyny S, gdyż przeciwzapalny efekt jest hamowany przez specyficzne inhibitory tych enzymów. Peptydy pochodzące z hydrolizy chemeryny wykazują aktywność przeciwzapalną już w stężeniach pikomolowych, co czyni z nich potencjalnie interesujące terapeutyki hamujące reakcję zapalną zależną od receptora CMKLR1 [5]. Przeciwzapalne właściwości chemeryny zostały pokazane również w mysim modelu ostrego zapalenia płuc indukowanym za pomocą LPS i charakteryzującym się akumulacją w płucach dużych ilości neutrofilów produkujących czynniki prozapalne. U zwierząt, u których LPS podawany był razem z chemeryną, objawy choroby oraz napływ neutrofilów do płuc były znacznie zmniejszone. Analiza płynu oskrzelowo-pęcherzykowego pobranego od myszy, u których stan zapalny wywoływany był przez jednoczesne podawanie LPS i chemeryny, wykazała obniżenie poziomu cytokin prozapalnych, takich jak: KC/CXCL1, IL-6 i IL-1 $\beta$  oraz TNF- $\alpha$  w stosunku do zwierząt traktowanych samym LPS [15].

Dalsze badania nad wpływem chemeryny na przebieg reakcji zapalnej pokazały, że chemeryna zwiększa fagocytozę bakterii i komórek apoptotycznych przez makrofagi. Efekt ten jest zależny od receptora CMKLR1, gdyż stymulacja chemeryną nie wpływa na fagocytozę bakterii przez makrofagi CMKLR1<sup>-/-</sup> [4].

Najnowsze doniesienia wskazują też na rolę chemeryny w powstawaniu odporności związanej z przewodem pokarmowym. Wykazano bowiem, że komórki nabłonkowe jelita pobrane od ludzkich płodów między 20 a 24 tygodniem życia produkują duże ilości chemeryny, która stymuluje migrację makrofagów w rejon rozwijającego się jelita [16].

## **CHEMERYNA JAKO ADIPOKINA I JEJ ROLA W CUKRZYCY TYPU II**

Odkrycie, że chemeryna jest syntetyzowana w trakcie różnicowania adipocytów linii 3T3-L1 oraz ludzkich preadipocytów, a następnie wydzielana do medium hodowlanego pokazało, że białko to może pełnić też inne funkcje niż rekrutacja komórek odpornościowych. Wraz ze wzrostem syntezy chemeryny w czasie różnicowania komórek tłuszczowych wzrasta również poziom receptora CMKLR1 na ich powierzchni. Tkanka tłuszczowa jest więc organem syntetyzującym chemerynę i jednocześnie odpowiadającym na nią. Wyciszenie genów dla chemeryny i CMKLR1 w preadipocytach na dzień przed dodaniem czynników różnicujących znacznie obniża stopień ich zróżnicowania, co objawia się spadkiem ekspresji adiponektyny i PPAR $\gamma$  – białek charakterystycznych dla dojrzałych komórek tłuszczowych [8, 27, 30].

Chemeryna obecna w tkance tłuszczowej jest formą aktywną chemotaktycznie, ponieważ nadsące z nad dojrzałych adipocytów zdolne są do indukcji migracji komórek mających receptor CMKLR1 [30]. Sposób aktywacji chemeryny syntetyzowanej przez adipocyty nie jest jednak poznany. Przypuszcza się, że za proteolityczną aktywację prochemeryny odpowiadają katepsyna G i składnik dopełniacza C1s, które mogą być obecne w tkance tłuszczowej [3].

Chemeryna produkowana przez tkankę tłuszczową może działać zarówno autokrynnie, jak i parakrynnie. Autokrynnie działanie chemeryny polega na regulacji

procesu różnicowania komórek tłuszczowych [8, 30] oraz zwiększaniu stymulowanego za pomocą insuliny pobierania glukozy przez adipocyty [30]. Ponieważ aktywacja receptora CMKLR1 przez chemerynę skutkuje fosforylacją kinaz MAP p42 i p44, będących istotnymi elementami ścieżki sygnałowej aktywującej lipolizę, przypuszcza się, że chemeryna reguluje rozkład tłuszczu [9, 26]. Za hipotezą tą przemawia fakt, że w medium hodowlanym adipocytów traktowanych chemeryną zaobserwowano podniesiony poziom glicerolu – produktu rozkładu tłuszczu [27].

Parakrynnie chemeryna może potencjalnie stymulować migrację makrofagów CMKLR1<sup>+</sup> do tkanki tłuszczowej, co jest istotne z uwagi na akumulację tych komórek w tłuszczu osób otyłych [34]. Makrofagi tkanki tłuszczowej, produkując cytokiny, takie jak TNF- $\alpha$  przyczyniają się do powstania chronicznego procesu zapalnego, który jest ściśle związany z rozwojem insulinooporności u ludzi cierpiących na otyłość [39]. Ponadto udowodniono, że podanie TNF- $\alpha$  myszom db/db i ob/ob (mysie modele cukrzycy i otyłości) powoduje wzrost poziomu aktywnej chemeryny w surowicy. Również traktowanie TNF- $\alpha$  adipocytów linii 3T3-L1 skutkuje zwiększonym wydzielaniem chemeryny do medium hodowlanego [22]. Podsumowując, TNF- $\alpha$ , który jest związanym z otyłością „wyznacznikiem” chronicznego stanu zapalnego jest również skutecznym regulatorem poziomu chemeryny.

Wykazanie, że chemeryna może działać nie tylko na komórki odpornościowe, ale jako nowa adipokina wpływać na procesy metaboliczne całego ustroju rozpoczęło badania w kierunku wyjaśnienia roli chemeryny w powstawaniu otyłości oraz często związanej z otyłością cukrzycy typu II. Eksperymenty z wykorzystaniem *Psammomys obesus*, zwierzęcego modelu do badań nad cukrzycą typu II i otyłością pokazały, że otyłe *P. obesus* mają podniesiony poziom mRNA dla chemeryny oraz jej receptora w obrębie tkanki tłuszczowej [3]. Przeciwstawne dane pochodzą z badań nad innym modelem otyłości – szczepem myszy db/db, charakteryzującym się brakiem funkcjonalnego receptora dla leptyny. U myszy tych nie zaobserwowano różnic w ilości transkryptu genu *TIG2* w wątrobie w porównaniu z dzikimi myszami C57BL/6, natomiast ilość mRNA dla tej chemokiny w tkance tłuszczowej jest zmniejszona w porównaniu z myszami kontrolnymi. Także surowiczy poziom chemeryny u myszy db/db jest niższy niż u myszy kontrolnych [30].

Z badań porównawczych osób zdrowych, otyłych oraz z cukrzycą typu II wynika, że poziom krążącej we krwi chemeryny jest podwyższony u cukrzyków i osób otyłych w porównaniu z osobami zdrowymi. Steżenie chemeryny również koreluje ze stężeniem leptyny, rezystyny i białka C-reaktywnego, będących markerami stanu zapalnego towarzyszącego otyłości. Ponieważ chemeryna może być produkowana przez komórki trzewnej tkanki tłuszczowej, właśnie tę tkankę uważa się za źródło podwyższonego poziomu tej adipokiny u ludzi cierpiących na otyłość i cukrzycę typu II. Analiza stężenia chemeryny w żyłach transportujących krew z różnych narządów wykazała jednak, że ilość chemeryny w żyłach systemowych oraz w żyłach wątrobowej jest porównywalna. Wyniki te sugerują, że podniesiony poziom chemeryny towarzyszący otyłości i cukrzycy typu II jest prawdopodobnie związany z chronicznym stanem zapalnym a nie z nagromadzeniem u tych chorych tłuszczem trzewnym [33].

Badania epidemiologiczne pokazały także wyraźną korelację między stężeniem chemeryny w krwioobiegu a cechami charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego (ang. *metabolic syndrome*), takimi jak: wysoki wskaźnik BMI, poziom trójglicerydów, podniesione ciśnienie tętnicze krwi, zawartość tłuszczu w organizmie oraz insulinooporność [3, 14]. Analiza poziomu chemeryny we krwi kobiet ze zdiagnozowaną cukrzycą ciążową oraz zdrowych kobiet ciężarnych pokazała, że zwiększony poziom chemeryny koreluje z insulinoopornością i nie jest objawem towarzyszącym niedoborom insuliny [25]. Korelacja ta wskazuje na prawdopodobne zaangażowanie chemeryny w patofizjologię tego zespołu chorobowego. Ponadto zależność między stężeniem chemeryny we krwi i podniesionym ciśnieniem tętniczym może sugerować, że białko to wpływa na regulację ciśnienia krwi. Za tymi przypuszczeniami przemawia także strukturalne podobieństwo chemeryny do kininogenu, z którego pod wpływem działania proteaz powstaje jeden z głównych peptydów wazoaktywnych, bradykinina. Ponadto wysoką ekspresję chemeryny obserwuje się w nerkach – narządach odpowiedzialnych na regulację ciśnienia tętniczego krwi [3].

Z innych doniesień wynika, że w mysim modelu badań nad cukrzycą i otyłością, chemeryna dodatkowo podnosi poziom glukozy we krwi. U myszy zarówno db/db, jak i ob/ob (szczep mający defekt w genie *OB* kodującym leptynę) wstrzyknięcie ludzkiej rekombinowanej chemeryny w dawce 40 ng/g masy ciała skutkowało wzrostem poziomu glukozy we krwi po godzinie od podania preparatu z równoczesnym spadkiem poziomu insuliny. Natomiast w modelu DIO (ang. *diet induced obesity*), czyli u myszy ze sprawnym systemem leptynowym, u których jednak zła dieta i brak aktywności fizycznej z czasem doprowadza do uszkodzenia receptora dla leptyny, podanie już 4 ng/g chemeryny wywoływało wzrost poziomu glukozy we krwi już po 15 minutach od iniekcji. Wydawać by się zatem mogło, że skoro chemeryna wywołuje nietolerancję glukozy w mysim modelu badań nad cukrzycą i otyłością, najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania tego białka będzie bezpośredni wpływ na obniżenie poziomu insuliny we krwi lub zaburzenie kaskady sygnałowej insuliny [7].

Podsumowując, chemeryna – chemoatraktant dla niektórych populacji komórek układu obronnego i czynnik kontrolujący powstawanie komórek tłuszczowych – stanowi potencjalne ogniwo łączące odpowiedź odpornościową z procesami metabolicznymi. Pomimo tego, że „podwójna aktywność” chemeryny może mieć duże znaczenie w regulacji metabolizmu organizmu na przykład w warunkach wzmożonej aktywności układu obronnego lub w regulacji odpowiedzi odpornościowej przez procesy metaboliczne, poznanie mechanizmów syntezy i dokładnej funkcji różnych form chemeryny ciągle czeka na swojego odkrywcę.

## PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków Fundacji na rzecz Nauki Polskiej TEAM/2010-5/1 oraz Narodowego Centrum Nauki PB0742. Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ jest beneficjentem funduszy strukturalnych (grant No: POIG.02.01.00-12-064/08).

## LITERATURA

- [1] ADAMS AE, ABU-AMER Y, CHAPPEL J, STUECKLE S, ROSS FP, TEITELBAUM SL, SUVA LJ. 1,25 dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone induce the cyclooxygenase 1 gene in osteoclast-supporting stromal cells. *J Cell Biochem* 1999; **74**(4): 587–595.
- [2] ALBANESI C, SCARPONI C, PALLOTTA S, DANIELE R, BOSISIO D, MADONNA S, FORTUGNO P, GONZALVO-FEO S, FRANSSSEN JD, PARMENTIER M, DE PITA O, GIROLOMONI G, SOZZANI S Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009; **206**(1): 249–258.
- [3] BOZAOGLU K, BOLTON K, MCMILLAN J, ZIMMET P, JOWETT J, COLLIER G, WALDER K, SEGAL D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; **148**(10): 4687–4694.
- [4] CASH JL, CHRISTIAN AR, GREAVES DR. Chemerin peptides promote phagocytosis in a ChemR23- and Syk-dependent manner. *J Immunol* 2009; **184**(9): 5315–5324.
- [5] CASH JL, HART R, RUSS A, DIXON JP, COLLEDGE WH, DORAN J, HENDRICK AG, CARLTON MB, GREAVES DR Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med* 2008; **205**(4): 767–775.
- [6] DU XY, ZABEL BA, MYLES T, ALLEN SJ, HANDEL TM, LEE PP, BUTCHER EC, LEUNG LL. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets. *J Biol Chem* 2009; **284**(2): 751–758.
- [7] ERNST MC, ISSA M, GORALSKI KB, SINAL CJ Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology* 2010; **151**(5): 1998–2007.
- [8] GORALSKI KB, MCCARTHY TC, HANNIMAN EA, ZABEL BA, BUTCHER EC, PARLEE SD, MURUGANANDAN S, SINAL CJ Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; **282**(38): 28175–28188.
- [9] GREENBERG AS, SHEN WJ, MULIRO K, PATEL S, SOUZA SC, ROTH RA, KRAEMER FB. Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem* 2001; **276**(48): 45456–45461.
- [10] GUILLABERT A, WITTAMER V, BONDUE B, GODOT V, IMBAULT V, PARMENTIER M, COMMUN D Role of neutrophil proteinase 3 and mast cell chymase in chemerin proteolytic regulation. *J Leukoc Biol* 2008; **84**(6): 1530–1538.
- [11] HART R, GREAVES DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol* 2010; **185**(6): 3728–3739.
- [12] KRALISCH S, WEISE S, SOMMER G, LIPFERT J, LOSSNER U, BLUHER M, STUMVOLL M, FASSHAUER M. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes *in vitro*. *Regul Pept* 2009; **154**(1–3): 102–106.
- [13] KULIG P, ZABEL BA, DUBIN G, ALLEN SJ, OHYAMA T, POTEMPA J, HANDEL TM, BUTCHER EC, CICHY J. *Staphylococcus aureus*-derived staphopain B, a potent cysteine protease activator of plasma chemerin. *J Immunol* 2007; **178**(6): 3713–3720.
- [14] LEHRKE M, BECKER A, GREIF M, STARK R, LAUBENDER RP, VON ZIEGLER F, LEBHERZ C, TITTUS J, REISER M, BECKER C, GÖKE B, LEBER AW, PARHOFER KG, BROEDL UC. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**(2): 339–344.
- [15] LUANGSAY S, WITTAMER V, BONDUE B, DE HENAU O, ROUGER L, BRAIT M, FRANSSSEN JD, DE NADAI P, HUAUX F, PARMENTIER M Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J Immunol* 2009; **183**(10): 6489–6499.
- [16] MAHESHWARIA, KURUNDKARAR, SHAIK SS, KELLY DR, HARTMAN Y, ZHANG W, DIMMITT R, SAEED S, RANDOLPH DA, APRAHAMIAN C, DATTA G, OHLS RK. Epithelial cells in fetal intestine produce chemerin to recruit macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; **297**(1): G1–G10.
- [17] MEDER W, WENDLAND M, BUSMANN A, KUTZLEB C, SPODSBERG N, JOHN H, RICHTER R, SCHLEUDER D, MEYER M, FORSSMANN WG. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS Lett* 2003; **555**(3): 495–499.

- [18] METHNER A, HERMEY G, SCHINKE B, HERMANS-BORGMEYER I. A novel G protein-coupled receptor with homology to neuropeptide and chemoattractant receptors expressed during bone development. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **233**(2): 336–342.
- [19] NAGPAL S, PATEL S, JACOBE H, DISEPIO D, GHOSN C, MALHOTRA M, TENG M, DUVIC M, CHANDRARATNA RA. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997; **109**(1): 91–95.
- [20] NESTLE FO, CONRAD C, TUN-KYI A, HOMEY B, GOMBERT M, BOYMAN O, BURG G, LIU YJ, GILLIET M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; **202**(1): 135–143.
- [21] OTTAVIANI C, NASORRI F, BEDINI C, DE PITA O, GIROLOMONI G, CAVANIA. CD56brightCD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol* 2006; **36**(1): 118–128.
- [22] PARLEE SD, ERNST MC, MURUGANANDAN S, SINAL CJ, GORALSKI KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Endocrinology* 2010; **151**(6): 2590–2602.
- [23] PAROLINI S, SANTORO A, MARCENARO E, LUINI W, MASSARDI L, FACCHETTI F, COMMUNI D, PARMENTIER M, MAJORANA A, SIRONI M, TABELLINI G, MORETTA A, SOZZANI S. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood* 2007; **109**(9): 3625–3632.
- [24] PFAU D, BACHMANN A, LÖSSNER U, KRATZSCH J, BLÜHER M, STUMVOLL M, FASSHAUER M. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care* 2010; **33**(1): 171–173.
- [25] PFAU D, STEPAN H, KRATZSCH J, VERLOHREN M, VERLOHREN HJ, DRYNDA K, LÖSSNER U, BLÜHER M, STUMVOLL M, FASSHAUER M. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2010; **74**(1): 56–61.
- [26] PRUSTY D, PARK BH, DAVIS KE, FARMER SR. Activation of MEK/ERK signaling promotes adipogenesis by enhancing peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) and C/EBP $\alpha$  gene expression during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem* 2002; **277**(48): 46226–46232.
- [27] ROH SG, SONG SH, CHOI KC, KATOH K, WITTAMER V, PARMENTIER M, SASAKI S. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **362**(4): 1013–1018.
- [28] SAMSON M, EDINGER AL, STORDEUR P, RÜCKER J, VERHASSELT V, SHARRON M, GOVAERTS C, MOLLEREAU C, VASSART G, DOMS RW, PARMENTIER M. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur J Immunol* 1998; **28**(5): 1689–1700.
- [29] SKRZECZYŃSKA-MONCZNIK J, WAWRO K, STEFAŃSKA A, OLESZYCKA E, KULIG P, ZABEL BA, SUŁKOWSKI M, KAPIŃSKA-MROWIECKA M, CZUBAK-MACUGOWSKA M, BUTCHER EC, CICHY J. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **380**(2): 323–327.
- [30] TAKAHASHI M, TAKAHASHI Y, TAKAHASHI K, ZOLOTARYOV FN, HONG KS, KITAZAWA R, IIDA K, OKIMURA Y, KAJI H, KITAZAWA S, KASUGA M, CHIHARA K. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008; **582**(5): 573–578.
- [31] VERMI W, LONARDI S, MORASSI M, ROSSINI C, TARDANICO R, VENTURINI M, SALAR, TINCANI A, POLIANI PL, CALZAVARA-PINTON PG, CERRONI L, SANTORO A, FACCHETTI F. Cutaneous distribution of plasmacytoid dendritic cells in lupus erythematosus. Selective tropism at the site of epithelial apoptotic damage. *Immunobiology* 2009; **214**(9–10): 877–886.
- [32] VERMI W, RIBOLDI E, WITTAMER V, GENTILI F, LUINI W, MARRELLI S, VECCHIA, FRANSSSEN JD, COMMUNI D, MASSARDI L, SIRONI M, MANTOVANI A, PARMENTIER M, FACCHETTI F, SOZZANI S. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med* 2005; **201**(4): 509–515.
- [33] WEIGERT J, NEUMEIER M, WANNINGER J, FILARSKY M, BAUER S, WIEST R, FARKAS S, SCHERER MN, SCHÄFFLER A, ASLANIDIS C, SCHÖLMERICH J, BUECHLER C. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **72**(3): 342–348.

- [34] WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW JR. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; **112**(12): 1796–1808.
- [35] WITTAMER V, BONDUE B, GUILLABERTA, VASSART G, PARMENTIER M, COMMUNI D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; **175**(1): 487–493.
- [36] WITTAMER V, FRANSSSEN JD, VULCANO M, MIRJOLET JF, LE POUL E, MIGEOTTE I, BRÉZIL-LON S, TYLDESLEY R, BLANPAIN C, DETHEUX M, MANTOVANI A, SOZZANI S, VASSART G, PARMENTIER M, COMMUNI D. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; **198**(7): 977–985.
- [37] WITTAMER V, GRÉGOIRE F, ROBBERECHT P, VASSART G, COMMUNI D, PARMENTIER M. The C-terminal nonapeptide of mature chemerin activates the chemerin receptor with low nanomolar potency. *J Biol Chem* 2004; **279**(11): 9956–9962.
- [38] [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5919](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5919)
- [39] XU H, BARNES GT, YANG Q, TAN G, YANG D, CHOU CJ, SOLE J, NICHOLS A, ROSS JS, TARTAGLIA LA, CHEN H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; **112**(12): 1821–1830.
- [40] ZABEL BA, ALLEN SJ, KULIG P, ALLEN JA, CICHY J, HANDEL TM, BUTCHER EC. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005; **280**(41): 34661–34666.
- [41] ZABEL BA, NAKAE S, ZUNIGA L, KIM JY, OHYAMA T, ALT C, PAN J, SUTO H, SOLER D, ALLEN SJ, HANDEL TM, SONG CH, GALLI SJ, BUTCHER EC. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med* 2008; **205**(10): 2207–2220.
- [42] ZABEL BA, OHYAMA T, ZUNIGA L, KIM JY, JOHNSTON B, ALLEN SJ, GUIDO DG, HANDEL TM, BUTCHER EC. Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages *in vivo*: regulation by TGF-beta and TLR ligands. *Exp Hematol* 2006; **34**(8): 1106–1114.
- [43] ZABEL BA, SILVERIO AM, BUTCHER EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J Immunol* 2005; **174**(1): 244–251.
- [44] ZABEL BA, ZUNIGA L, OHYAMA T, ALLEN SJ, CICHY J, HANDEL TM, BUTCHER EC. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. *Exp Hematol* 2006; **34**(8): 1021–1032.

*Redaktor prowadzący – Jan Żeromski*

*Otrzymano: 24.02.2011r.*

*Przyjęto: 02.06. 2011 r.*

*Joanna Cichy*

*Zakład Immunologii, Wydział Biochemii, Biofizyki, Biotechnologii UJ*

*ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków*

*e-mail: Joanna.Cichy@uj.edu.pl*