

Rola elementów fizjologicznych w przyszłych terapiach reumatoidalnego zapalenia stawów. Część II. Znaczenie redystrybucji energii w przebiegu procesu przewlekłego zapalenia¹

Michał Gajewski, Przemysław Rzodkiwicz, Elżbieta Wojtecka-Łukasik

Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Instytut Reumatologii im. Prof. Dr hab. Med. Eleonory Reicher w Warszawie

(Jeżeli chcesz zacytować ten artykuł w swojej pracy, zrób to tak: Gajewski M., Rzodkiwicz P., Wojtecka-Łukasik E., The role of physiological elements in the future therapies of rheumatoid arthritis. II. The relevance of energy redistribution in the process of chronic inflammation, Reumatologia 2015; 53, 1: 40–45)

LINK DO ARTYKUŁU OPUBLIKOWANEGO W REUMATOLOGII [\(KLIKNIJ TUTAJ\)](#)

Metabolizm energetyczny w trakcie procesu ewolucyjnego

„Dzisiaj czuję się jak C w CH. Niesłyszalna”

– Cuca Canals

Chorobom cywilizacyjnym praktycznie zawsze towarzyszy przewlekły proces zapalny. Przyczyny, z powodu których obserwujemy przejście ostrego procesu zapalnego w proces przewlekły, nie są wciąż w pełni poznane. Ostatnimi czasy sugeruje się, że punkt przejścia z fazy zapalenia ostrego w przewlekłe, można zdefiniować jako punkt całkowitej konsumpcji dostępnych zapasów energii [1].

W ciągu całej ewolucji ssaków (65 mln lat) ilość zapasów energetycznych organizmu jest względnie stała i wystarcza by pokryć jego zapotrzebowanie energetyczne na 2–4 tygodnie. Należy zaznaczyć, iż w ewolucji człowieka na samym początku XX wieku nastąpił skokowy wzrost gromadzonych w organizmie zapasów energii. Zasoby energetyczne u osobników żeńskich *Australopithecus africanus* wystarczały na 20,3 dnia, *Homo habilis* –

¹ Część I artykułu została opublikowana w Reumatologii, 2013; 51, 3: 195-201.

21,4, a *Homo sapiens* – jeszcze w końcu XIX – na 28,3 dnia. Zapasy energetyczne zgromadzone w organizmie współczesnej kobiety (USA od 1900 roku) wystarczają aż na 43 dni. U osobników męskich wymienionych gatunków odpowiednio: 25,3, 22,2, 31,8 vs 41 dni [1].

Fakt ten wynika paradoksalnie nie z „wnętrza” naszych organizmów, lecz wpływu środowiska. Znakiem naszych czasów jest powszechna otyłość, wynikająca nie tylko ze spożywania zbyt kalorycznego jedzenia czy braku ruchu fizycznego, lecz wzrastającej temperatury otoczenia, w którym przebywa współczesny człowiek. W naszych domach i miejscach pracy (w których spędzamy większość czasu) temperatura zbliżona jest do punktu równowagi cieplnej – 23°C (*thermic neutral point* – TNP). Jest to punkt, w którym organizm człowieka nie wymaga już absolutnie żadnej energii w celu ustabilizowania temperatury ciała. Każdy stopień Celsjusza poniżej TNP wymaga bowiem wydatkowania energii w celu utrzymania równowagi termicznej dla przebiegających procesów enzymatycznych. Ten znaczny zakres energii, jaki musieli spożytkować nasi marznący w środowisku naturalnym przodkowie, jest obecnie przekształcany w tkankę tłuszczową. Otyłość wynika więc nie tylko z energii pożywienia, lecz przede wszystkim z energii współczesnego, bardzo zmienionego otoczenia [2].

O ile nasi przodkowie wydatkowali energię w przeważającym stopniu na termoregulację oraz pracę fizyczną, o tyle współczesny człowiek zużywa swoje zapasy energetyczne przede wszystkim na aktywność układu nerwowego i immunologicznego. Proces zapalny towarzyszący chorobom cywilizacyjnym wydaje się związany z szeroko pojętym psychofizjologicznym stresem współczesnego społeczeństwa, na który zaskakująco duży wpływ wywierają takie czynniki, jak: biologiczne, socjalne, behawioralne, psychologiczne oraz religijne. Czynniki te zdają się wpływać na rozwój najpoważniejszej epidemii współczesnych czasów, jaką jest proces przewlekłego zapalenia, zwany „zespołem metabolicznym”, a przedstawicieli współczesnych czasów nazywa się coraz częściej „inflammacitizen” [3].

Regulacja przepływu energii w homeostazie organizmu

Zmiany w przepływie i produkcji energii są bardzo ważnym homeostatycznym regulatorem procesów fizjologicznych. Czynniki regulujące metabolizm energetyczny ze względu na ich funkcję można podzielić na czynniki dostarczające wysokoenergetycznych substratów do narządów magazynujących energię (przede wszystkim przywspółczulny układ

nerwowy; *parasympatic nervous system* – PSNS) i zapewniające podaż tych substratów do narządów, w których następuje konsumpcja energii (przede wszystkim współczulny układ nerwowy; *sympatic nervous system* – SNS) [1, 3].

Po konsumpcji i absorpcji pożywienia produkty przemiany materii bogate w energię są magazynowane w wątrobie oraz mięśniach szkieletowych (jako glikogen i białko) lub tkance tłuszczowej (jako triglicerydy). Zapasy energetyczne zgromadzone w tkance tłuszczowej wynoszą ok. 13 kg (stanowi to ekwiwalent 500 000 kJ, co teoretycznie wystarczyłoby na 2,4 miesiąca bez jedzenia), w wątrobie 150 g, co wystarczyłoby tylko na pół dnia (2500 kJ). Zapasy w mięśniach wynoszą 300 g, co odpowiada wartości energetycznej 5000 kJ, jednak zużywane mogą być tylko miejscowo. Głównym układem regulującym magazynowanie energii w tkance tłuszczowej, wątrobie oraz mięśniach jest PSNS [4].

Aktywność narządów „konsumujących” (mózg, mięśnie i układ odpornościowy) oraz „dostarczających” energię (wątroba, tkanka tłuszczowa) jest regulowana całodobowo, dostarczając energii do mięśni i mózgu w dzień, a do układu odpornościowego w nocy. Jest to regulacja bardzo dokładna, umożliwiającą zachowanie homeostazy organizmu. W budzącym się ze snu organizmie na skutek aktywacji SNS oraz osi podwzgórze–przysadka–nadnercza dochodzi do zwiększonego uwalniania zasobów energetycznych z tkanek. Wydzielane o tej porze dnia hormony hamują różnorodną aktywność układu immunologicznego [4, 5].

Poziom hormonów zaczyna obniżać się wieczorem i osiąga minimum w środku nocy, ograniczając tym samym dostarczenie energii do mózgu i mięśni, zniesione zostaje też hamowanie układu odpornościowego. Podczas nocy, energia jest zatem głównie zużywana w układzie odpornościowym, a u dzieci także do procesów wzrostu ciała. Krótco po rozpoczęciu snu zwiększa się wydzielanie hormonu wzrostu, który stymuluje glikogenolizę i uwalnianie glukozy z wątroby. Uwalniana do krwi glukoza jest głównym źródłem energii dla aktywowanego nocą układu odpornościowego, dlatego od wieków i we wszystkich cywilizacjach świata kierowani instynktem chorzy kładli się do łóżek i starali się zasnąć [4, 5].

Przebieg energii w przewlekłym zapaleniu

W przewlekłych procesach zapalnych dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy procesami magazynowania oraz konsumpcji zapasów energetycznych. Znaczące zwiększenie aktywności SNS, przy równoczesnym zmniejszeniu aktywności PSNS, powoduje, że jedną z

cech przewlekłego zapalenia jest przystosowanie się organizmu do ciągłej redystrybucji energii, od narządów magazynujących energię do zaktywowanego układu odpornościowego. Przewlekłe zapalenia, choroby immunologiczne, a nawet zespół metaboliczny wydają się efektem nadmiernej aktywacji systemu neuro-immuno-endokrynnego [4, 5].

W przebiegu uogólnionego zapalenia układ nerwowy oraz komórki układu immunologicznego wydzielają prozapalne cytokiny, takie jak TNF- α , IL-1, IL-6. Sygnały te są jakby „apelem” dla bogatych w zapasy energetyczne komórek i tkanek, by włączyły się do dostarczenia odpowiednich ilości substratów bogatych w energię („energy appeal reaction”) [1]. Konsekwencją „energy appeal reaction” jest aktywacja SNS i równoczesne obniżenie aktywności PSNS [1, 5].

W przewlekłym zapaleniu dyslokacja wysokoenergetycznych substratów do narządów zużywających energię jest wyraźnie zakłócona. Należy zauważyć, iż aktywacja układu immunologicznego wiąże się ze znacznym zapotrzebowaniem na energię (nawet do 2100 kJ/dobę, co stanowi do 30% podstawowego metabolizmu, wynoszącego 7000 kJ/dobę) [1].

Granica pomiędzy zapaleniem ostrym i przewlekłym

Nie jest do tej pory jasne, gdzie znajduje się ten punkt, po przekroczeniu którego ostre zapalenie przekształca się w przewlekłe. Istnieje wyraźna korelacja czasowa pomiędzy przejściem zapalenia w proces przewlekły a czasem wyczerpania się zapasów energetycznych u wszystkich przebadanych dotychczas ssaków, tj. 19–43 dni [1, 2].

Jeżeli ostra faza choroby trwałaby dłużej niż czas, po którym zapasy energii się kończą, dana osoba prawdopodobnie umarłaby z wycieńczenia lub zagłodzenia. Jeśli odpowiedź zapalna w jakiejś zmienionej formie przedłużyłaby się przez krótki czas, to ta osoba mogłaby przeżyć. W zapaleniu można zaobserwować przemieszczanie się wysokoenergetycznych substratów od narządów magazynujących energię do układu odpornościowego. Nie ma tylko pewności, czy zmiany aktywności SNS oraz PSNS są przyczyną czy następstwem procesu patologicznego [1, 2].

Ostra faza zapalenia jest procesem samoograniczającym się (self-limiting) i zawiera fazę nieswoistej odporności trwającej mniej więcej 2–3 dni. Następująca po niej faza odporności swoistej trwa od 3 do 4 tygodni. Ostra faza chorób infekcyjnych jest fazą konsumującą znaczne ilości energii. Aktywacja układu odpornościowego i infekcje prowadzą

do tzw. zachowania chorego (*sickness behaviour*), w którym obniża się aktywność fizyczna, wydłuża się czas snu, co z jednej strony pozwala na większą alokację energii dla systemu odpornościowego, a z drugiej – zmniejsza ilość energii pobieranej ze środowiska, np. poprzez brak apetytu.

W przypadku gdy odpowiedź odpornościowa nie może zakończyć się w sposób prawidłowy, ponieważ zapasy energii zużywają się i nie ma już wystarczającej ich ilości, aby zainicjować prawidłowo przebiegający proces naprawczy mamy do czynienia z rozpoczęciem się procesu przewlekłego zapalenia [3, 5].

Proces zapalny jest związany nie tylko ze zjawiskami patologicznymi, ale również procesami „czysto” fizjologicznymi, takimi jak oogeneza czy embriogeneza (to, że tracimy błony pławne między palcami zawdzięczamy szeroko pojętym mechanizmom zapalnym) [1]. Co więcej, należy pamiętać, iż proces zapalny bierze udział nie tylko w ontogenezie (rozwoju osobniczym), ale też filogenezie (rozwoju gatunków), może być więc uznany za ważny mechanizm dostosowujący organizmy do zmian środowiska. Można więc wnioskować, iż zróżnicowany panel przewlekłych chorób zapalnych (nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa, otyłość, choroby neurodegeneracyjne) jest odbywającą się na naszych oczach ewolucyjną adaptacją do znaczącej i chyba już nieodwracalnej zmiany środowiska życia półkuli zachodniej, której końcowym wynikiem może być głęboka przebudowa społeczeństwa [3]. Jedna z ciekawszych hipotez sformułowanych w ostatnich latach zakłada, że proces przewlekłego zapalenia zaczyna się od chwili wyczerpania zasobów energetycznych organizmu („time point of total energy consumption”) i jest niczym innym, jak ewolucyjnym dostosowaniem się do nadmiernego wyczerpywania się zapasów energii w czasie ostrego zapalenia [1].

Proces przewlekłego zapalenia – próba nowej definicji

W przebiegu każdego procesu zapalnego można wyróżnić trzy fazy, w których dochodzi do zmian w metabolizmie energetycznym komórki [6, 7].

W fazie pierwszej tworzący się obrzęk powoduje powstanie stanu niedotlenienia. Komórki powracają więc do metabolizmu, będącego powtórzeniem ewolucyjnej, beztlenowej fazy życia, jakim jest proces glikolizy zachodzący w cytoplazmie komórek. Proces fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach choć jest obniżony, to nadal zachodzi, zawsze bowiem znajduje się w nim pewna ilość tlenu. To hipoksja, a nie anoksja. Nieliczne

cząsteczki tlenu stykają się w mitochondriach z niezmienioną ilością „oczekujących” na tlen elektronów, które – łącząc się ze sobą – powodują powstanie znacznych ilości rodników tlenowych, czyli atomów tlenu z dodatkową liczbą niesparowanych elektronów (tzw. aktywne metabolity tlenu – AMT) [6, 7]. Sumarycznie rzecz ujmując, mimo że w niedotlenionej tkance jest zdecydowanie mniej tlenu, to powstające AMT z obecnego jeszcze tlenu powodują znaczne uszkodzenia tkanek dotkniętych procesem zapalnym. Ponadto w komórkach układu immunologicznego w związku z niedotlenieniem nie zachodzi proces kontrolowanej śmierci (apoptozy). Hipoksja hamuje przede wszystkim apoptozę neutrofilów i makrofagów, tak więc w miejscach niskiego ciśnienia tlenu obserwujemy nadreprezentację tych właśnie komórek [8].

Kolejna faza jest związana z procesem wczesnej rewaskularyzacji. Jej wynikiem jest hipermetabolizm tlenu związany z napływem prawidłowo natlenionej krwi [6].

W niedotlenionej tkance zachodzi wiele procesów (rozkład adenozynotryfosforanu – ATP do adenozyny, transformacja dehydrogenazy ksantynowej – XD w oksydazę), które powodują, że napływający do tkanki tlen nie zostaje w pełni zredukowany i tworzą się AMT. Takie zjawisko jest określane mianem „paradoksu tlenowego”. Co więcej, do reperfundowanej tkanki migrują duże ilości neutrofilów, które stanowią pierwszą linię obrony układu odpornościowego. Metabolizm tych komórek opiera się wyłącznie na beztlenowej glikolizie, natomiast jednym z głównych mechanizmów ich toksycznego oddziaływania jest zdolność do przekształcania tlenu w AMT. Komórki te są niezwykle sprawne w wychwytywaniu nawet nielicznych cząstek tlenu w celu wytworzenia z niego AMT. Przy obniżonym 100-krotnie poziomie tlenu maksymalna produkcja AMT przez neutrofile zmniejsza się mniej więcej tylko o połowę. Oba zjawiska: „paradoks tlenowy” i przekształcanie tlenu w AMT przez neutrofile, powodują znaczne zakłócenie metabolizmu energetycznego na obszarze toczącego się procesu zapalnego. Dwa pierwsze etapy zapalenia można by nazwać etapami stałego zakłócenia gospodarki tlenowej [6, 7, 9].

Dopiero trzeci etap zapalenia jest etapem właściwego, tlenowego metabolizmu połączonego z rozpoczęciem procesów naprawczych.

Wyżej wymienione etapy są wspólne dla wszystkich zapaleń, niezależnie od tego, czy mamy do czynienia z zapaleniem miejscowym, czy uogólnionym. W przypadku zapalenia miejscowego komórki układu odpornościowego (które nie mogą przechowywać znacznych zapasów energii) pozyskują energię niezbędną dla ich aktywności poprzez rozkład

zewnątrzkomórkowej macierzy (*extracellular matrix* – ECM), wydzielając metaloproteinazy rozkładające prolinę, hydroksyprolinę i kwas glukuronowy. W takich komórkach zaobserwowano nawet zahamowanie transkrypcji genów związanych bezpośrednio z przebiegiem procesu zapalnego na rzecz aktywacji genów związanych raczej z degradacją ECM [10].

W zapaleniu przewlekłym faza trzecia (naprawcza) o metabolizmie tlenowym się nie rozpoczyna. Wynika to z faktu, iż komórki nie mogą czerpać „miejscowej” energii ze zniszczonej już macierzy zewnątrzkomórkowej, podczas gdy na skutek ciągłej nadaktywacji SNS wyczerpały się już jej „systemowe” źródła. Zmiany w metabolizmie komórek później infiltrujących tkanki zmienione zapalnie, takie jak limfocyty czy makrofagi, dalej nasilają stan permanentnego zakłócenia metabolizmu energetycznego (patrz dalej).

Komórki biorące udział w zapaleniu – zdyscyplinowani żołnierze czy dezerterzy?

„I bracia syjamscy mogą być egoistami”

– Anonim

Neutrofile

Neutrofile są komórkami, które jako pierwsze pojawiają się w miejscach objętych procesem zapalnym. Ich metabolizm energetyczny jest ograniczony do glikolizy, a rola mitochondriów jest związana wyłącznie z przebiegiem procesu samobójczej śmierci komórki (apoptoza) [11].

Procesy energetyczne zachodzące w neutrofilach mogą w sposób pośredni nasilać proces zapalny. Aktywność dwóch głównych enzymów glikolizy: dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego oraz dehydrogenazy mleczanowej wzrasta znacznie w tkankach stawu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Glikoliza może więc odgrywać istotną rolę w rozwoju RZS, ponieważ, po pierwsze, jej produkty – mleczan i pirogronian – podtrzymują nadmierną proliferację komórek, angiogenezę i formowanie się łuszczyki, po drugie, enzymy szlaku glikolitycznego, takie jak izomeraza glukozy 6-fosforanowa, enolaza, aldolaza oraz izomeraza fosfotriozowa, działają jak autoantygeny [12, 13].

Udział neutrofilów w przekształcaniu pozostałego jeszcze w tkankach niedotlenionego tlenu do AMT omówiony był już wcześniej.

Limfocyty

Spoczynkowe limfocyty, w przeciwieństwie do neutrofilów, są zależne wyłącznie od oksydacyjnej fosforylacji. Aktywowane w przebiegu zapalenia zamieniają jednak swój metabolizm na beztlenową glikolizę. Jest to następstwem obniżonego stężenia tlenu w ognisku zapalenia, co istotnie wpływa na zachowanie limfocytów. Ponadto blokowanie mikrokapilar przez komórki zapalne (limfocyty i neutrofile) nasila zjawisko hipoksji (tzw. non-reflow phenomenon), a tym samym dalsze przestawianie się komórek zapalnych na szlaki beztlenowe na zasadzie sprzężenia zwrotnego [9].

Niestymulowane komórki prekursorowe limfocytów aż 88% potrzebnej im energii w postaci ATP wytwarzały w procesie oksydacyjnego rozkładu glukozy, natomiast zaktwowane i proliferujące komórki przestawiają się na szlak beztlenowy i aż 86% ATP pochodzi z beztlenowej glikolitycznej degradacji do mleczanu, a tylko 14% z oksydacji do CO₂ i wody.

Chociaż proces tlenowego oddychania jest bardziej efektywny w produkcji energii, to jednak właśnie w procesie beztlenowej glikolizy wytwarzane są substraty do budowy nowopowstających komórek. Co więcej, produkt końcowy glikolizy – pirogronian – jest efektywnym antyoksydantem. Nie było to jednak powodem powrotu do metabolizmu beztlenowego [14].

Okazało się bowiem, że zaktwowane komórki (beztlenowe), w przeciwieństwie do spoczynkowych (tlenowych), praktycznie nie wytwarzają toksycznych AMT, będących ubocznym produktem procesów wytwarzających energię w mitochondriach. Nasilenie procesów oksydacyjnej fosforylacji w zaktwowanych limfocytach spowodowałoby nasilenie stresu oksydacyjnego, a tym samym poważne uszkodzenia komórek. Jak wykazano, minimalizacja stresu oksydacyjnego poprzez zmniejszenie wytwarzania AMT podczas aktywacji komórki jest strategią ochraniającą komórki. Efektem końcowym jest wydłużenie ich życia kosztem zmniejszenia zdolności regulowania przebiegu procesu zapalnego [14].

Makrofagi

Makrofagi odgrywają podstawową rolę w procesie zapalnym, jego przebiegu, a przede wszystkim w inicjowaniu procesów naprawczych. W odpowiedzi na sygnały, zarówno od patogenów, jak i od samego organizmu, monocyty/makrofagi mogą podlegać szybkiemu przeprogramowaniu.

Spoczynkowe makrofagi, czerpiące energię z fosforylacji oksydacyjnej (przebiegającej w mitochondriach i zależnej od tlenu) po aktywacji, przekształcają się w miejscu zapalenia w makrofagi „zapalne/bakteriobójcze” typu M1, które pozyskują energię głównie z glikolizy beztlenowej; w fazie wygaszania zapalenia i naprawy uszkodzonych tkanek makrofagi M1 przekształcają się w makrofagi typu M2, o właściwościach przeciwzapalnych i funkcjach naprawczych, czemu towarzyszy powrót do metabolizmu energetycznego, zależnego od tlenu (fosforylacji oksydacyjnej i oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych).

Dziś już udowodniono, że w fazie przewlekłego zapalenia głównym podtypem makrofagów obecnych w tkankach zmienionych zapalnie jest podtyp M1. Powody, dla których makrofagi podtypu M1 (prozapalne, o beztlenowym metabolizmie) nie przekształcają się w podtyp M2 (przeciwzapalny, o metabolizmie tlenowym), nie są wyjaśnione [15–17].

Przyczyny zaburzonej konwersji makrofagów M1 w M2 są niejasne, jednak w warunkach przewlekłego zapalenia faza adaptacyjna (wygaszania, naprawy) może czasami występować, jest jednak niewydajna [18].

Podsumowanie

Przyczyny, z powodu których ostra faza zapalenia nie przechodzi w proces regeneracji, ale przekształca się w przewlekły proces zapalny, są złożone i składają się na nie między innymi:

1. Zaburzenie przepływu energii do układu odpornościowego prowadzące w konsekwencji do zaburzenia homeostazy energetycznej.
2. Wyczerpanie dostępnych zapasów energetycznych.
3. Zatrzymanie procesu zapalnego na etapie zakłóconej gospodarki tlenowej, bez rozpoczęcia etapu naturalnego natlenowania i rozpoczęcia procesów naprawczych.
4. Aktywność neutrofilów – komórek o beztlenowym metabolizmie, które w warunkach obniżonego stężenia tlenu mogą nasilać proces zapalny poprzez produkcję AMT.
5. Aktywacja limfocytów związana z przejściem na metabolizm beztlenowy, co przedłuża ich czas życia przy ograniczonym ogólnym metabolizmie, a tym samym mniejszych możliwościach oddziaływania na przebieg procesu zapalnego.
6. Podtrzymywanie makrofagów na beztlenowym prozapalnym poziomie typu M1.

7. Metabolity pośrednie nasilonej beztlenowej glikolizy komórek infiltrujących tkanki objęte procesem zapalnym promują rozwój łuszczyki, a enzymy tego cyklu działają jak antygeny.

Możliwości kompleksowego oddziaływania (pole elektromagnetyczne) na omawiane w tej pracy procesy związane z metabolizmem tlenowym komórek biorących udział w zapaleniu będzie tematem trzeciej części niniejszego cyklu publikacji.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Praca zrealizowana w ramach programu statutowego Instytutu Reumatologii w Warszawie (S/14).

Piśmiennictwo

1. Straub R. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state-known and new concepts in pathophysiology. J Mol Med 2012; 90: 523-534.
2. Hansen JC, Gilman AP, Odland JO. Is thermogenesis a significant causal factor in preventing the “globesity” epidemic? Med Hypothesis 2010; 75: 250-256.
3. Aller M-A, Arias N, Fuentez-Julian S, et al. Coupling inflammation with evo-devo. Med Hypothesis 2012; 78: 721-731
4. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. J Internal Med 2010; 267: 543-560.
5. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. FASEB J 2003; 17: 2176-2183.
6. Aller M-A, Arias J-L, Arias J. Post-traumatic inflammatory response: perhaps a succession of phases with nutritional purpose. Med Hypothesis 2004; 63: 42-46.
7. Aller M-A, Arias J-I, Alonso-Poza A, et al. A review of metabolic staging in severely injured patients. Scand J Trauma Resus Emerg Med 2010; 18: 27.
8. Hannah SK, Mecklenburgh I, Rahman GJ et al. Hypoxia prolongs neutrophil survival in vitro. FEBS Lett 1995; 372: 233-237.

9. Delmastro-Greenwood MM, Piganelli JD. Changing the energy of an immune response. *Am J Clin Exp Immunol* 2013; 2: 30-54.
10. Higami Y, Barger JL, Page GP, et al. Energy restriction lowers the expression of genes linked to inflammation, the cytoskeleton, the extracellular matrix, and angiogenesis in mouse adipose tissue. *J Nutr* 2006; 136: 343-352.
11. Healy DA, Watson RW, Newsholme P. Glucose, but not glutamine, protects against spontaneous and anti-Fas antibody-induced apoptosis in human neutrophils. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 179-189.
12. Spies CM, Straub RH, Buttgerit F. Energy metabolism and rheumatic diseases: from cell to organism. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 216.
13. Chang X, Wei C. Glycolysis and rheumatoid arthritis. *International J Rheum Dis* 2011; 14: 217-222.
14. Brand KA, Hermfisse U. Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective strategy against oxygen species. *FASEB J* 1997; 11: 388-395.
15. Roiniotis J, Dinh H, Masendycz P, et al. Hypoxia prolongs monocyte/macrophage survival and enhanced glycolysis is associated with their maturation under aerobic conditions. *J Immunol* 2009; 182: 7974-7981.
16. Hristodorov D, Mladenov R, Huhn M et al. Macrophage-targeted therapy: CD64-based immunotoxins for treatment of chronic inflammatory diseases. *Toxins* 2012; 4: 676-694.
17. Hall CJ, Sanderson LE, Crosier KE et al. Mitochondrial metabolism, reactive oxygen species, and macrophage function-fishing for insights. *J Mol Med*; doi: 10.1007/s00109-014-1186-6.
18. Liu TF, Brown CM, El Gazzar M, et al. Fueling the flame; bioenergy couples metabolism and inflammation. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 499-507.

Podpis pod rycinę

Ryc.1. Zmiany metabolizmu tlenowego procesu zapalnego w 1. fazie zapalenia (obrzęk) i 2. – rewaskularyzacja i infiltracja komórek zapalnych. A. Warunki prawidłowe. W mitochondriach przy odpowiednim poziomie tlenu powstaje niewielka ilość AMT, jako produkt uboczny metabolizmu tlenowego. B. Niedotlenienie na skutek obrzęku. Zmiana

proporcji tlen–elektrony, mimo zmniejszonej bezwzględnej ilości tlenu tworzy się względny nadmiar toksycznych AMT. C. Rewaskularyzacja i pierwsza infiltracja komórek zapalnych (neutrofile). Na skutek zmian w środowisku niedotlenionym (rozkład ATP do adenozy, konwersja dehydrogenazy ksantynowej w oksydazę, nagromadzenie dużej ilości wapnia) tworzą się warunki do przekształcania napływającego tlenu do jego aktywnych form, AMT (paradoks tlenowy). Napływające z krwią neutrofile, komórki o beztlenowym metabolizmie, przekształcają nawet ekstremalnie niskie stężenia tlenu w AMT. D. Późniejsza infiltracja limfocytów i makrofagów. Limfocyty, aby uniknąć uszkodzeń na skutek nadmiernego metabolizmu tlenowego, przechodzą na metabolizm beztlenowy. Makrofagi w miejscach niedotlenionych wchodzą w fazę M1, prozapalną (beztlenową), po czym w warunkach ostrego zapalenia przechodzą w fazę M2, przeciwzapalną (tlenową) promującą odbudowę tkanki. W warunkach przewlekłego zapalenia, komórki makrofagów pozostają w fazie M1, beztlenowej i prozapalnej.

Skróty: aktywne metabolity tlenowe (AMT), adenylotryfosforan (ATP), adenylomonofosforan (AMP), dehydrogenaza ksantynowa (XD), oksydaza ksantynowa (XO).

