

Molekularne podstawy rozwoju sepsy

Molecular basics of sepsis development

Monika Jedynek, Andrzej Siemiątkowski, Karolina Rygasiewicz

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Abstract

Bacterial infections and sepsis remain major causes of morbidity and mortality in intensive care units. The normal host response to infection is a complex process that serves to localise and control the invasion of microbes and to repair injured tissue. Local inflammatory processes are regulated through the production of cytokines by macrophages. In some cases, mediator release exceeds the boundaries of the local environment and results in the development of sepsis. It is well known that the innate immune system plays a crucial role in preventing microbial invasion. The human innate immune system consists of genetically programmed defence mechanisms that are directed against molecular components found only in microorganisms. Understanding the complexity of early response to infection with respect to innate immune response is required for the future development of drugs that will effectively control infectious diseases.

Key words: inflammation, innate immune response; inflammation, innate immune response, sepsis

Słowa kluczowe: zapalenie, wrodzona odpowiedź immunologiczna; zapalenie, wrodzona odpowiedź immunologiczna, sepsa

Anestezjologia Intensywna Terapia 2012, tom XLIV, nr 4, 248–252

Prawidłowa odpowiedź organizmu na zakażenie jest ukierunkowana na rozpoznanie i kontrolę rozprzestrzeniania się czynnika zakaźnego, ograniczenie zapalenia oraz naprawę tkanek. W procesy te zaangażowana jest komórka i humoralna składowa układu odpornościowego. W następstwie jego aktywacji zwiększają się produkcja i uwalnianie czynników prozapalnych i przeciwzapalnych w miejscu uszkodzenia. Z nie do końca poznanych przyczyn, w części zakażeń zostaje uruchomiony łańcuch zdarzeń prowadzący do masywnego systemowego uwalniania mediatorów i rozwoju zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) i sepsy. Sepsa, ciężka sepsa i wstrząs septyczny są przyczyną hospitalizacji około 34% chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii (OIT) w Polsce. Roczna zachorowalność w latach 2004–2005 na wszystkie postaci sepsy sięgała 91/100 000 mieszkańców, przy śmiertelności od 39,4% do 54,5% [1, 2]. Według badania *Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients* (SOAP), w Europie częstość sepsy na OIT wahała się

od 18% do 73% zależnie od kraju, zaś średnia śmiertelność wynosiła 27% w całej grupie badanej, 32,2% w ciężkiej sepsie i 54,1% we wstrząsie septycznym [3]. Pomimo znacznego rozwoju nauk medycznych i wprowadzania nowych leków, śmiertelność w sepsie jest nadal duża. Skłania to do poszukiwania nowych metod terapii, obejmujących ingerencję farmakologiczną na poziomie wczesnej odpowiedzi zapalnej. Warunkiem skuteczności tych metod jest szczegółowe poznanie składników strukturalnych bakterii i mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za reakcję organizmu gospodarza na ich obecność.

IDENTYFIKACJA MIKROORGANIZMU

Jednym z głównych elementów reakcji organizmu na zakażenie jest aktywacja odpowiedzi immunologicznej, w skład której wchodzi mechanizmy swoiste i nieswoiste. Mechanizmy nieswoiste, określane jako wrodzona odpowiedź immunologiczna, rozwinęły się w rozwoju filogenetycznym wcześniej, są mniej precyzyjne, ale reagują szybko.

Tabela 1. Przykłady receptorów rozpoznających wzory oraz ich rola w rozwoju wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [według 5, 6, 7]

Rodzaje PRRs	Przykłady PRRs	Rola PRRs
Białka krwi	Defensyny Kolektyny Lektyny Pentraksyny	Uszkodzenie i dezintegracja błony komórkowej mikroorganizmów Funkcja czynników chemotaksji dla komórek wrodzonej odpowiedzi immunologicznej
Przezbłonowe i wewnątrzkomórkowe receptory	TLRs Cytozolowe białka NOD-LRRs (<i>nucleotide-oligomerization domain leucine-rich repeats</i>) Cytoplazmatyczna aktywacja kaspaz RLHs	Rozpoznawanie większości PAMPs i DAMPs. Aktywacja odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych Rozpoznawanie peptydoglikanów bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich Rozpoznawanie RNA wirusów i rozpoczęcie produkcji interferonów typu 1. Aktywacja antywirusowej odpowiedzi immunologicznej

PRRs (*pattern recognition receptors*) — receptory rozpoznające wzory; TLRs (*Toll-like receptors*) — receptory Toll-podobne; PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*) — wzorce molekularne związane z patogenami; DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) — wzorce molekularne związane z uszkodzeniem; RLHs (*RIG-I-like helicases*) — rekrutacyjne domeny helikazy

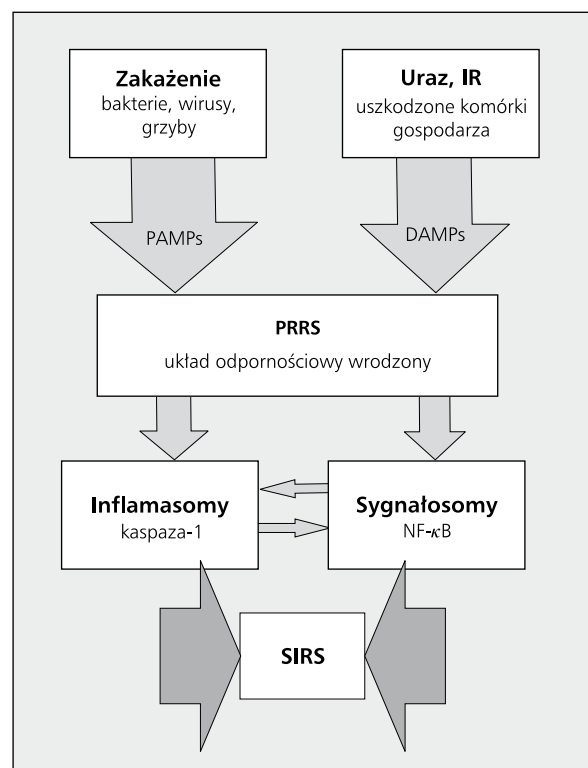
Mechanizmy swoiste, będące elementem odpowiedzi nabytej, są wysoce specjalistyczne, wyrafinowane molekularnie oraz filogenetycznie młodsze, jednak reagują z opóźnieniem [4]. Czynniki zakaźne stymulują wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną, ale to część wrodzona stanowi pierwszą linię obrony i to ona prawdopodobnie umożliwiła przetrwanie gatunku *Homo sapiens* do obecnych czasów, pomimo delikatności mechanicznych barier chroniących przed uszkodzeniem.

Do układu immunologicznego wrodzonego należą bariery fizyczne, enzymy komórek nabłonkowych i fagocytarnych, komórki fagocytarne, komórki uwalniające mediatory zapalne, białka powierzchniowe, receptory komórkowe oraz rozpuszczalne składniki osocza obejmujące białka ostrej fazy, alternatywną drogę systemu dopełniacza i cytokiny [4, 5]. Większość mikroorganizmów jest eliminowana w wyniku działania właśnie mechanizmów wrodzonych. Nie są one w stanie rozpoznać każdego możliwego antygeny, rozpoznają jednak kilka obecnych u większości mikroorganizmów wysoko konserwatywnych struktur, które są określane jako wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs, *pathogen associated molecular patterns*). Do PAMPs należą składniki ściany komórkowej bakterii, takie jak lipopolisacharyd (LPS, *lipopolysaccharide*), peptydoglikan i kwas lipotejchowy, a także mannan drożdży, sekwencje bakteryjnego DNA, RNA pochodzenia wirusowego, glukany, polisacharydy lub białka drobnoustrojów. Charakterystyczną cechą PAMPs jest stałość ich struktury bez możliwości mutowania w celu ominięcia mechanizmów obronnych gospodarza [6, 7]. W przypadkach SIRS bez zakażenia (NSIRS, *non-infectious systemic inflammatory response syndrome*) podobną rolę do PAMPs pełnią endogenne wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs, *damage-associated molecular patterns*), do których zalicza się białka szoku cieplnego (HSP, *heat shock proteins*), fibrynogen, fibronektynę, hialurany, biglikany, białko wysokiej mobilności 1 (HMGB-1, *high mobility group box-1*), fragmenty DNA i ATP. PAMPs i DAMPs są

rozpoznawane przez receptory rozpoznające wzory (PRRs, *pattern recognition receptors*), stanowiące element wrodzonego układu immunologicznego [5, 6]. Wśród PRRs można wyróżnić białka krążące we krwi oraz przezbłonowe i wewnątrzkomórkowe receptory przenoszące sygnały (tab. 1).

AKTYWACJA ODPOWIEDZI ZAPALNEJ I IMMUNOLOGICZNEJ

Aktywacja odpowiedzi zapalnej i immunologicznej w sepsie i NSIRS odbywa się za pośrednictwem PRRs (ryc. 1). Do najlepiej poznanych PRRs należą receptory *Toll*-podobne



Rycina 1. Schemat rozwoju zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej; objaśnienia skrótów w tekście

(TLRs, *Toll-like receptors*), które występują na powierzchni komórek układu odpornościowego: limfocytach, monocytach, neutrofilach, komórkach dendrytycznych, makrofagach; oraz na komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego i oddechowego, śródbłonkowych, fibroblastach, komórkach tłuszczowych, mięśnia sercowego, śledziony, nerki, płuc, grasicy i mikrogleju [7]. Receptory *Toll*-podobne są glikoproteinami składającymi się z części zewnątrzkomórkowej utworzonej przez domeny z powtórzeniami bogatymi w leucynę, które rozpoznają PAMPs, z części przezbłonowej oraz wewnątrzcytoplazmatycznej wykazującej homologię z receptorem dla IL-1 i nazwanej TIR (Toll-IL-1R). W przekazywaniu sygnału z TIR biorą udział cztery białka adaptorowe: MyD88 (*myeloid differentiation factor 88*), MAL/TIRAP (*MyD-adaptor-like/TIR-associated protein*), TRIF (*Toll-receptor-associated activator of interferon*) i TRAM (*Toll-receptor-associated molecule*). Białka te wiążą kinazę IRAK 1,2,7 (*IL-1R-activating kinase*), które aktywują TRAF6 (*TNF receptor-associated factor 6*), co prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (*nuclear factor κ B*) i ostatecznie aktywuje cytokinowe geny promotrowe [6]. Aktywowane za pośrednictwem TLR4 makrofagi rozpoczynają w ciągu 60–90 minut produkcję cytokin prozapalnych takich jak: TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), IL-1, IL-6, IL-8 i IL-12. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych potwierdzają znaczącą rolę TLR2 i TLR4 w rozwoju SIRS po urazie i w przebiegu zakażenia [8, 9]. Obecnie prowadzone są badania z zastosowaniem antagonisty TLR4 w leczeniu ciężkiej sepsy u ludzi [10].

Aktywacja odpowiedzi zapalnej w sepsie i NSIRS zachodzi nie tylko za pośrednictwem TLRs, lecz także dwóch innych rodzajów receptorów rozpoznających wzory [6]. Podczas gdy TLRs ulegają ekspresji na powierzchni komórek, PRRs cytozolowe służą do identyfikacji patogenów wewnątrzkomórkowych. Należy do nich rodzina białek NLRs (*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing proteins*) znanych pod nazwą receptorów NOD-podobnych, obejmująca podrodzinę NLRC i NLRP oraz inne białka; NLRC1 i NLRC2 są obecne w komórkach mieloidalnych, nabłonkowych i fagocytarnych. Wykazują one zdolność łączenia się fragmentami bakteryjnego peptydoglikanu oraz przekazywania sygnału niezależnie od TLRs [11]. Białka te aktywują NF- κ B i kinazę białkową aktywowaną mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) poprzez kinazę RIPK2 (*receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2*); NLRPs w odpowiedzi na PAMPs powodują uwalnianie cytokin zapalnych z rodziny IL-1, takich jak IL-1 β , IL-18 i IL-33. Proces przekształcenia nieaktywnych form tych cytokin do aktywnych zachodzi w obrębie platform molekularnych zwanych inflamasomami, w których za pośrednictwem białka ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruiting domain*) następuje aktywacja ka-

spazy-1, niezbędnej dla tego procesu. Zależnie od rodzaju białka NLR wyróżnia się trzy główne typy inflamasomów: NLRP1, NLRP3 i NLRC4, odpowiadające dawnym NALP1, NALP3 i IPAF [7, 11]. Inflamasomy są aktywowane zarówno przez czynniki związane z zakażeniem, jak i inne związane ze stresem, w tym wypływ K⁺, reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) oraz katepsyny. Prawdopodobnie są one odpowiedzialne za wykrywanie stresu wewnątrzkomórkowego i początkowy etap odpowiedzi na ten stres.

Trzecią grupę PRRs stanowi rodzina receptorów RIG-I-podobnych (RLRs, *RIG-I-like receptors, retinoic-acid-inducible gene-1-like receptors*). Rola tej grupy polega na wykrywaniu kwasów nukleinowych wirusów oraz aktywacji przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej [6, 7]. Należy podkreślić, że wszystkie PRR aktywują wrodzoną i regulują nabytą odpowiedź immunologiczną w reakcji na zakażenie i nieinfekcyjne uszkodzenie tkanek, prowadząc do rozwoju SIRS.

WZMOCNIENIE I ROZPRZESTRZENIANIE SYGNAŁU

Po wstępnej interakcji pomiędzy receptorami gospodarza i składnikami strukturalnymi patogenu następuje wczesna aktywacja odpowiedzi zapalnej, której podstawowym elementem jest czynnik jądrowy NF- κ B. Jest to zawieszony w cytoplazmie, nieaktywny kompleks białkowy składający się z 5 podjednostek RelA, RelB, cRel, p50 i p52 zawierających domenę RHD (*Rel homology domain*). Wymienione monomery mogą tworzyć 15 różnych homodimerów lub heterodimerów. System sygnałowy NF- κ B obejmuje także białka inhibitorowe I κ Bs: I κ B α , I κ B β i I κ B ϵ . Aktywacja NF- κ B jest kluczowym elementem odpowiedzi komórki na każde uszkodzenie, jednak zależnie od typu komórki i rodzaju bodźca ekspresji ulegają inne kompleksy dimerów. Cytokiny, PAMPs i DAMPs przez PRRs aktywują kinazę I κ B (IKK), która powoduje degradację inhibitora, uwolnienie i aktywację NF- κ B. Następuje przemieszczenie aktywnej formy do jądra komórkowego oraz aktywacja procesu transkrypcji i translacji z intensywną produkcją cytokin prozapalnych i aktywacją odpowiedzi immunologicznej [12]. Ten mechanizm aktywacji czynnika jądrowego, określanej jako droga kanoniczna, jest charakterystyczny dla ostrego, odwracalnego uszkodzenia lub zapalenia. W ten sposób NF- κ B reguluje syntezę cytokin i innych białek, w tym inhibitorów kaspaz, wpływając na proces apoptozy oraz odpowiedź immunologiczną. Proces dojrzewania i aktywacji NF- κ B zachodzi w obrębie kompleksu białkowego, określanego terminem sygnałosomu [13]. Wykazano zwiększoną ekspresję NF- κ B w tkance płucnej zwierząt w 1., 3. i 7. dniu sepsy [14] oraz w makrofagach pęcherzykowych, komórkach jednojądrowych krwi obwodowej (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*) i neutrofilach (NUs, *neutrophils*) ludzi z sepsą [15, 16]. Biorąc pod uwagę znaczną liczebność dimerów NF- κ B, białek inhibitorowych I κ B, kinaz IKK oraz obecność

połączeń pomiędzy kanoniczną i niekanoniczną drogą aktywacji szlaku sygnałowego, wydaje się niemożliwe dokonanie prostego przełożenia wyników badań doświadczalnych na postępowanie kliniczne [12].

Proces zapalny w przebiegu zakażenia zostaje dodatkowo wzmocniony przez uaktywnienie platform molekularnych nazwanych inflamasomami, będących zawieszonymi w cytoplazmie kompleksami białkowymi. Inflamasomy biorą udział w rozwoju zapalenia poprzez aktywację kaspazy-1, która przekształca nieaktywne formy IL-1 β i IL-18 i IL-33 do postaci aktywnych [17]. Przy czynnym udziale inflamasomu cytokiny te uwalniane są z komórki do przestrzeni pozakomórkowej i regulują odpowiedź immunologiczną. Aktywacja inflamasomów i kaspazy-1 może nastąpić pod wpływem działania bakterii i ich toksyn, wirusów, RNA bakteryjnego, bezpośrednio lub pośrednio przez TLRs oraz przez DAMPs. Wyniki badań wskazują, że inflamasom NALP3, aktywowany za pomocą TLRs lub bakteryjnego RNA, odgrywa szczególnie ważną rolę w rozwoju sepsy. Niektóre bakterie i wirusy oraz LPS mogą aktywować kaspazę-1 poprzez inflamasom Ipaf lub białko ASC [17]. Inflamasomy i aktywacja kaspazy-1 odgrywają kluczową rolę w rozwoju SIRS w przebiegu zakażenia. Obniżenie ekspresji mRNA inflamasomów zaobserwowano w monocytach chorych z sepsą, czemu towarzyszyło istotne zwiększenie stężenia cytokin w surowicy krwi [17]. Zablockowanie aktywacji kaspazy-1 zmniejsza syntezę i wydzielanie cytokin zapalnych w modelu zwierzęcym [18]. Z drugiej strony kaspaza-1 jest niezbędna do sprawnego działania niektórych mechanizmów obronnych, takich jak produkcja ROS i reaktywnych form azotu, umożliwiających zabijanie mikroorganizmów w organizmie człowieka.

NOWE MEDIATORY ZAPALENIA W SEPSIE

W ostatnich latach odkryto dodatkowe szlaki, wykorzystywane przez komórki gospodarza do rozpoznawania składników bakteryjnych. Glikoproteina TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*), należąca do nadrodziny immunoglobulin, której ekspresja występuje w późnych stadiach dojrzewania komórek mieloidalnych, stanowi receptor zaangażowany w aktywację monocytów i NUs w procesie zapalnym. Wykazano, że ekspresja TREM-1 wzrasta w zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych, a podwyższone stężenie rozpuszczalnej formy receptora w surowicy może być wskaźnikiem zakażenia [19, 20]. W odpowiedzi na zakażenie aktywowane makrofagi i monocyty wśród wielu cytokin uwalniają białko HMGB-1, odpowiedzialne za utrzymanie struktury jądra komórkowego i procesy transkrypcji genów. Poprzez związanie z receptorem TLR4 i rozpuszczalnym receptorem końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*) HMGB-1 aktywuje NF- κ B i wpływa na syntezę cytokin. Wyniki

badań klinicznych chorych z urazem wskazują, że stężenie HMGB-1 w surowicy krwi jest późnym mediatorem sepsy oraz wczesnym wskaźnikiem nieinfekcyjnego SIRS [21]. Coraz większe znaczenie w rozwoju zapalenia przypisuje się receptorowi sRAGE, należącemu do rodziny immunoglobulin, który wiąże produkty zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation endproduct*). Produkty zaawansowanej glikacji powstają wskutek nieenzymatycznej glikozylacji białek, lipidów i innych makromolekuł i są szkodliwe dla organizmu, gdyż przez oddziaływanie z receptorami RAGE modyfikują funkcję komórek. Interakcja AGE/RAGE aktywuje NF- κ B i MAPK, wywołując w komórce stres oksydacyjny i powstawanie AGE, co znowu aktywuje RAGE, prowadząc do podtrzymywania zapalenia. Zablockowanie przekazywania informacji przez RAGE w doświadczalnej sepsie prowadzi do zwiększenia przeżywalności [22]. Podwyższone stężenie rozpuszczalnej formy receptora stwierdzono u chorych z sepsą, co sugeruje możliwość wykorzystania sRAGE w rozwoju nowych metod leczenia ciężkiego zakażenia u ludzi [22].

ROLA APOPTOZY

Apoptoza jest rodzajem programowanej śmierci komórek, podczas której nie dochodzi do uszkodzenia błony komórkowej, uwolnienia zawartości komórki i rozwoju odpowiedzi zapalnej. W procesie tym swoiste reakcje biochemiczne prowadzą do kondensacji chromatyny jądra i cytoplazmy, aktywacji endonukleaz komórkowych i degradacji DNA. Czynnikiem indukującym apoptozę są między innymi glikokortykoidy, cytokiny takie jak TNF- α , TNF- β , IL-1 β i IL-6, ligand Fas (FasL), szok cieplny, ROS, tlenek azotu i produkty cytotosycznych limfocytów T z ekspresją FasL na swojej powierzchni [23]. Apoptoza może zachodzić poprzez trzy różne szlaki: zewnętrzny, zwany błonowym, związany z receptorami śmierci, wewnętrzny zwany mitochondrialnym oraz szlak siateczki śródplazmatycznej [23].

We wczesnej odpowiedzi na zakażenie istotną rolę odgrywa apoptoza NUs, które z jednej strony kontrolują miejscowe namnażanie bakterii, zapobiegając szerzeniu się zakażenia, z drugiej, powodują aktywację komórek śródbłonna, rozwój systemowego zapalenia i uszkodzenie narządów. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wskazują na zahamowanie apoptozy NUs u chorych z sepsą, jednak mechanizmy odpowiedzialne za ten proces nie są do końca poznane [14]. Aktywacja NF- κ B i w następstwie zahamowanie aktywności kaspazy-3 oraz utrzymanie przezbłonowego potencjału mitochondrialnego wydają się odgrywać decydującą rolę [14, 23]. Wykazano, że bakteryjne lipoproteiny poprzez receptory TLR2 i CD14 na powierzchni NUs hamują depolaryzację błony mitochondrialnej, co obniża stężenie aktywnej kaspazy-3 [24]. Opóźnienie apoptozy może być też wynikiem przyspieszenia rozpadu aktywnej kaspazy-3 przez endotoksynę, a także następstwem indukcji

antyapoptotycznych białek. Wydłużenie czasu półtrwania NUs wskutek zahamowania apoptozy jest związane z nasileniem ciężkości przebiegu sepsy, gromadzeniem się NUs w tkance płucnej i rozwojem ALI [14]. Aktywacja procesu zapalnego we wstrząsie septycznym charakteryzuje się także zwiększeniem ekspresji kaspazy-3, -8 i -9 limfocytów i apoptozy P BMCs poprzez szlak wewnętrzny i zewnętrzny [25]. Sugeruje się, że nasilenie apoptozy limfocytów upośledza wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną, powodując rozwój zakażeń oportunistycznych [26]. Zahamowanie apoptozy limfocytów w modelach doświadczalnych sepsy, poprzez pozabawienie MyD88, zwiększa śmiertelność [27], natomiast przez pozabawienie zwierząt białka Bid ogranicza apoptozę, zapalenie i poprawia przeżywalność [28]. Tak więc apoptoza komórek zapalnych jest istotnym elementem odpowiedzi na zakażenie, jednak szczegółowe poznanie tego procesu wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Sepsa jest stanem zagrożenia życia związanym z uogólnioną reakcją organizmu na zakażenie, której towarzyszy zaburzenie mechanizmów odporności nieswoistej. Pomimo licznych badań nad patogenezą tego zespołu, nadal pozostaje on jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności chorych leczonych na OIT. Jej rozwój i przebieg zależą nie tylko od zjadliwości patogenów, lecz także od obecności i aktywności receptorów zlokalizowanych na powierzchni komórek układu immunologicznego. Złożona odpowiedź zapalna, jaka jest obserwowana w sepsie, polega na uzyskaniu dynamicznej równowagi pomiędzy wieloma przeciwstawnymi mechanizmami molekularnymi, w celu utrzymania równowagi immunologicznej. Rozwijająca się aktywność prozapalna powoduje uruchomienie blokujących ją mechanizmów przeciwzapalnych w celu przywrócenia homeostazy. Poznanie składników strukturalnych mikroorganizmów i mechanizmów odpowiedzialnych za rozpoczęcie reakcji zapalnej jest istotne nie tylko dla zrozumienia rozwoju sepsy, ale stanowi także niezwykle istotny element poszukiwania nowych koncepcji leczniczych.

Piśmiennictwo:

1. Kübler A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G, Gaszyński W, Nestorowicz A, Karpel E: Prevalence and incidence of severe sepsis in intensive therapy units in Poland. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2007; 39: 90–94.
2. Kübler A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G, et al.: Results of severe sepsis treatment program using recombinant human activated protein C in Poland. *Med Sci Monit* 2006; 12: CR107–112.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al.: Sepsis occurrence in acutely ill patients investigators: Sepsis in european intensive care units: results of the SOAP Study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–353.
4. Janeway CA, Medzhitov R: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197–216.
5. Chudzicka A: Immunological mechanisms in pathogenesis of sepsis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2007; 13: 74–79.
6. Cinelli, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. *Crit Care Med* 2009; 37: 291–304.

7. Kawai T, Akira S: The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 2009; 21: 317–337.
8. Paterson HM, Murphy TJ, Purcell EJ, et al.: Injury primes the innate immune system for enhanced Toll-like receptor reactivity. *J Immunol* 2003; 171: 1473–1483.
9. Wittebole X, Castanares-Zapatero D, Laterre PF: Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 568396.
10. Tidswell M, Tillis W, Larosa SP, et al.; Eritoran Sepsis Study Group: Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38: 72–83.
11. Shaw PJ, Lamkanfi M, Kanneganti T-D: NOD-like receptor signaling beyond the inflammasome. *Eur J Immunol* 2010; 40: 624–627.
12. Shih VF-S, Tsui R, Caldwell A, Hoffmann A: A single NF-kappaB system for both canonical and non-canonical signaling. *Cell Res* 2011; 21: 86–102.
13. Kato J, Yoneda-Kato N: Mammalian COP9 signalosome. *Genes Cells* 2009; 14: 1209–1225.
14. Chopra M, Reuben JS, Sharma AC: Acute Lung Injury: apoptosis and signaling mechanisms. *Exp Biol Med* 2009; 234: 361–371.
15. Moine P, McIntyre R, Schwartz MD, et al.: NF-kappaB regulatory mechanisms in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Shock* 2000; 13: 85–91.
16. Yang KY, Arcaroli JJ, Abraham E: Early alterations in neutrophil activation are associated with outcome in acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 1567–1574.
17. Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA: The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell* 2006; 126: 659–662.
18. Giannarellos-Bourboulis EJ, van de Veerdonk FL, Mouktaroudi M, et al.: Inhibition of caspase-1 activation in gram-negative sepsis and experimental endotoxemia. *Crit Care* 2011; 15: R27.
19. Gibot S, Cravoisy A: Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin Med Res* 2004; 2: 181–187.
20. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, et al.: Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: Its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 9–15.
21. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, et al.: Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2009; 13: R174.
22. Bopp C, Bierhaus A, Hofer S, et al.: Bench-to-bedside review: The inflammation-perpetuating pattern recognition receptor RAGE as a therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2008; 12: 201–208.
23. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, Chung Ch-S, Ayala A: Lkocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 325–337.
24. Power CP, Wang JH, Manning B, et al.: Bacterial lipoprotein delays apoptosis in human neutrophils through inhibition of caspase-3 activity: regulatory roles for CD14 and TLR2. *J Immunol* 2004; 173: 5229–5237.
25. Delogu G, Famularo G, Tellan G, et al.: Lymphocyte apoptosis, caspase activation and inflammatory response in septic shock. *Infection* 2008; 36: 485–487.
26. Weber SU, Schewe JC, Lehmann LE, et al.: Induction of Bim and Bid gene expression during accelerated apoptosis in severe sepsis. *Crit Care* 2008; 12: R128.
27. Peck-Palmer OM, Unsinger J, Chang KC, Davis CG, McDunn JE, Hotchkiss RS: Deletion of Myd88 markedly attenuates sepsis-induced T and B lymphocyte apoptosis but worsens survival. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1009–1018.
28. Chung CS, Venet F, Chen Y, Jones LN, Wilson DC, Ayala CA, Ayala A: Deficiency of Bid protein reduces sepsis-induced apoptosis, inflammation and improves septic survival. *Shock* 2010; 34: 150–161.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Monika Jedynak
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15–276 Białystok
tel.: 85 746 83 60
e-mail: jedynaka@umwb.edu.pl

Otrzymano: 19.10.2011 r.

Przyjęto: 02.01.2012 r.