

Rola miofibroblastów w chorobach zapalnych jelit i procesach nowotworzenia

Role of myofibroblasts in inflammatory bowel disease and tumourigenesis

Arkadiusz Gruchlik, Ewa Chodurek, Zofia Dzierżewicz

Katedra i Zakład Biofarmacji Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Sosnowcu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (6): 353–358

DOI: 10.5114/pg.2011.25989

Słowa kluczowe: miofibroblasty, nieswoiste zapalenia jelit, kancerogeneza, procesy gojenia, włóknienie.

Key words: myofibroblasts, inflammatory bowel diseases, carcinogenesis, wound healing, fibrosis.

Adres do korespondencji: dr Arkadiusz Gruchlik, Katedra i Zakład Biofarmacji, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Narcyzów 1, 41-200 Sosnowiec, tel.: +48 32 364 10 61, e-mail: agruchlik@sum.edu.pl

Streszczenie

Miofibroblasty stanowią wyodrębnioną populację specyficznych komórek pochodzenia mezodermalnego, wykazujących morfologiczne i funkcjonalne właściwości zarówno fibroblastów, jak i komórek mięśni gładkich. Charakteryzują się obecnością α -aktyny mięśni gładkich (α -SMA) i wimentyny, natomiast nie zawierają desminy. W jelicie zlokalizowane są w blaszce właściwej, poniżej warstwy nabłonka. Miofibroblasty, podobnie jak komórki nabłonkowe, proliferują, różnicują się i migrują w kierunku światła jelita, ostatecznie ulegając apoptozie. Komórki te syntezują wiele cytokin, chemokin, czynników wzrostowych, prostaglandyn oraz składników macierzy pozakomórkowej. Podczas zapalenia zwiększa się ich liczba. W miofibroblastach konstytutywnie ulegają ekspresji antygeny głównego układu zgodności tkankowej MHC II, dzięki temu mogą one pełnić funkcję nieprofesjonalnych komórek prezentujących antygen. Sądzi się, że komórki te odgrywają istotną rolę w organogenezie, wzroście i różnicowaniu się nabłonka jelitowego, zapaleniu, regeneracji błony śluzowej w miejscach uszkodzeń, a także w procesach włóknienia i kancerogenezie. Wiedza na temat właściwości miofibroblastów może się przyczynić do lepszego zrozumienia etiologii m.in. takich schorzeń, jak nieswoiste zapalenia jelit.

Charakterystyka i występowanie miofibroblastów jelitowych

W błonie śluzowej, w obrębie blaszki właściwej zlokalizowane są komórki pochodzenia mezenchymalnego, które różnią się obecnością α -aktyny mięśni gładkich (α -smooth muscle actin – α -SMA) i innych białek cytoszkieletu, np. desminy. Rozróżnia się: fibroblasty (α -SMA⁻, desmina⁻), miofibroblasty (α -SMA⁺, desmina⁻) i komórki

Abstract

Myofibroblasts are specialized mesenchymal cells that exhibit the ultrastructural features of both fibroblasts and smooth muscle cells. They contain α -smooth muscle actin (α -SMA) and vimentin, but not desmin. These cells are located in the lamina propria under the epithelial cells in the intestine. Myofibroblasts, like intestinal epithelial cells, proliferate, differentiate and migrate towards the intestine lumen and finally undergo apoptosis. These cells secrete cytokines, chemokines, growth factors, prostaglandins and components of the extracellular matrix. The inflammation increases their number. Subepithelial myofibroblasts constitutively express molecules of class II major histocompatibility complex; therefore they may function as non-professional antigen-presenting cells. It is considered that myofibroblasts may play an important role in organogenesis, epithelial cell growth and differentiation, inflammation, healing of mucosa injuries, tissue regeneration as well as in fibrosis and carcinogenesis. Explanation of their properties may help in understanding of the aetiology of such diseases as inflammatory bowel disease (IBD).

mięśni gładkich (α -SMA⁺, desmina⁺) [1]. Miofibroblasty odkryto stosunkowo niedawno, głównie w ziarninie oraz w zrębie guza nowotworowego. Pierwotnie definiowano je na podstawie budowy morfologicznej dzięki transmisyjnej mikroskopii elektronowej [2, 3]. Określenie „miofibroblasty” zostało wkrótce poszerzone o komórki (α -SMA⁺) izolowane z różnych tkanek – zarówno patologicznych, jak i prawidłowych. Niektórzy do tej grupy zaliczają komórki Cajala (*interstitial cells of Cajal* – ICC), któ-

re pod względem morfologicznym i obecności α -SMA są do nich bardzo podobne. Miofibroblasty mają charakterystyczny wrzecionowaty kształt i dobrze rozwinięte właściwości kurczliwe. Immunocytochemicznie wykryto w nich pęczki miofilamentów lub włókien stresowych, które odgrywają ważną rolę w kontrakcji brzegów ran. Stwierdzono również obecność wimentyny i koneksyny. Komórki te są ze sobą połączone za pośrednictwem połączeń komunikacyjnych typu neksus, co sprawia, że tworzą jeden ciągły system, tzw. syncytium komórkowe. W obrębie ich cytoplazmy znajdują się liczne struktury Golgiego odpowiedzialne za produkcję i sekrecję kolagenu. Dokładna budowa miofibroblastów oraz różnice między typowymi miofibroblastami a komórkami ICC zostały szczegółowo omówione przez Drake i wsp. [4].

W jelicie miofibroblasty zlokalizowane są w bezpośrednim sąsiedztwie krypt, poniżej warstwy nabłonka powierzchniowego, stąd nazwa podnabłonkowe miofibroblasty (*subepithelial myofibroblasts* – SEMF). Miofibroblasty mogą migrować w kierunku światła jelita, różnicując się i ostatecznie ulegając apoptozie [1]. W zależności od umiejscowienia rozróżnia się jelitowe miofibroblasty podnabłonkowe (*intestinal subepithelial myofibroblasts* – ISEMF) oraz podnabłonkowe miofibroblasty okrężnicy (*colonic subepithelial myofibroblasts* – CSEMF) [5]. Miofibroblasty części bliższej jelita czczego, dalszej jelita krętego oraz części bliższej okrężnicy wydzielają czynnik wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF), transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β 1) i epimorfinę. Dzięki temu mogą odgrywać ważną rolę w różnicowaniu proksymalno-dystalnej części jelita oraz w morfogenezie kosmków jelitowych. Według niektórych badaczy sieć ISEMF lub połączenie ISEMF z komórkami mięśni gładkich są odpowiedzialne za rytmiczne kurczenie się kosmków jelita cienkiego [1]. Źródłem miofibroblastów w obrębie błony śluzowej jelita mogą być dojrzałe komórki macierzyste, np. szpiku kostnego (*bone marrow cells* – BMC) [6], lub lokalne fibroblasty aktywowane TGF- β 1 [7]. Komórki macierzyste, oprócz fundamentalnej roli w tworzeniu właściwych sobie linii komórkowych, ulegają transróżnicowaniu, tzn. przekształcają się w nowe komórki, pochodzące z innego listka zarodkowego niż ten, z którego się wywodzą. Wyniki badań Brittan i wsp. wskazują, że BMC są zdolne do transróżnicowania się np. do miofibroblastów w obrębie tzw. niehematopoetycznych tkanek, takich jak przewód pokarmowy, wątroba, nerki czy mięśnie. Szybkość tego procesu zwiększa się podczas zapalenia [8].

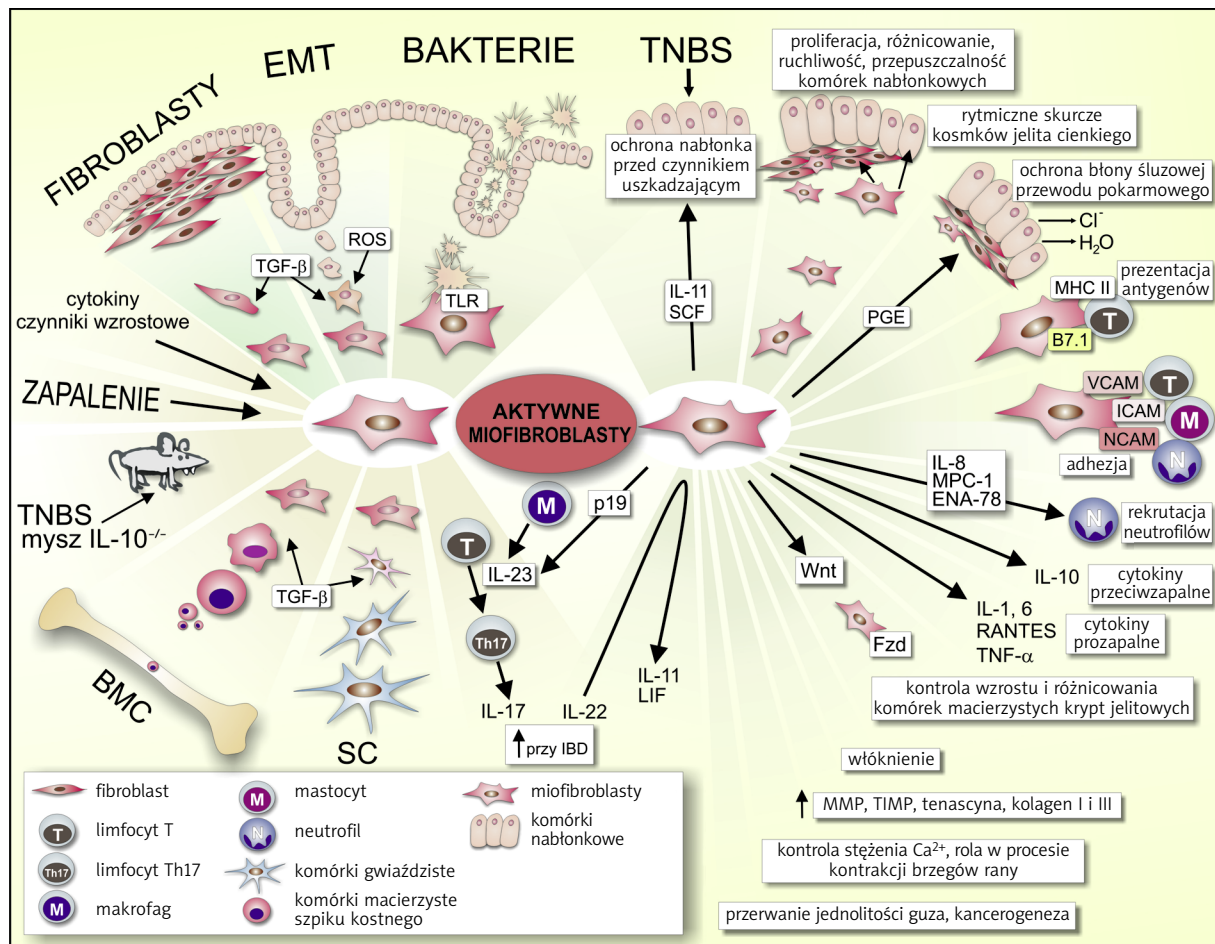
Znaczenie miofibroblastów w chorobach zapalnych

Do nieswoistych zapaleń jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD) zalicza się m.in. chorobę Leśniowskiego-

-Crohna (*Crohn's disease* – CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa* – CU). Trudno jest jednoznacznie określić najważniejszy czynnik predysponujący do rozwoju IBD. Niezależnie od etiopatogenezy IBD, nie ulega wątpliwości, że w rozwoju przewlekłego zapalenia biorą udział zarówno komórki strukturalne – makrofagi, fibroblasty, komórki nabłonkowe i dendrytyczne, jak i komórki napływające do miejsca zapalenia – neutrofile, eozynofile, limfocyty T (CD4⁺ i CD8⁺). Ważną rolę odgrywają komórki nabłonkowe, które stanowią swoistą barierę oddzielającą światło jelita wraz z jego zawartością od tkanek zlokalizowanych pod nabłonkiem [9]. Przewlekłym, nawracającym stanom zapalnym błony śluzowej jelita towarzyszy zwiększona synteza cytokin prozapalnych. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności nabłonka jelitowego oraz zmian w syntezie śluzu. Funkcje komórek nabłonkowych, takie jak proliferacja, różnicowanie, sekrecja cytokin, ruchliwość oraz przepuszczalność, mogą być regulowane przez wiele komórek, m.in. miofibroblasty (ryc. 1) [1, 10].

Istotną rolę w etiologii IBD odgrywają cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* α – TNF- α). Przyłączenie się TNF- α do receptora na powierzchni komórki docelowej prowadzi m.in. do aktywacji szlaku czynnika jądrowego κ B (*nuclear factor* κ B – NF- κ B). Miofibroblasty izolowane z błony śluzowej jelita pacjentów z CD (mCD) charakteryzowały się większą ekspresją mRNA TNF- α w porównaniu z grupą kontrolną. Zastosowanie infliksymabu nie miało wpływu na apoptozę mCD, aktywację kaspazy 3 czy produkcję metaloproteinazy 3 macierzy pozakomórkowej (*matrix metalloproteinase-3* – MMP-3) i MMP-12. Infliksymab zwiększał natomiast zależnie od dawki produkcję tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (*tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1* – TIMP-1), migrację komórek oraz produkcję kolagenu [11].

Miofibroblasty są źródłem wielu cytokin, dzięki temu mogą regulować lokalne procesy zapalne. Oprócz cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-8/CXCL8, RANTES/CCL5 (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), czynnika chemotaktycznego dla monocytów (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1), miofibroblasty wydzielają również cytokiny przeciwzapalne, np. interleukinę 10 (IL-10) [1, 12]. Obok IL-1 β , TNF- α oraz interferonu γ (IFN- γ) istotną rolę w regulacji uwalniania mediatorów zapalenia przez miofibroblasty przypisuje się białku CD40L oraz jego receptorowi CD40 [13]. Miofibroblasty stanowią także źródło prostaglandyn i mogą pełnić funkcję w procesach mukoprotekcji. W komórkach tych konstytutywnie ulega ekspresji cyklooksygenaza 1 (COX-1), a podczas stanu zapalnego także COX-2. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) prowadzi do



Ryc. 1. Miofibroblasty w prawidłowo funkcjonującym przewodzie pokarmowym, w chorobach zapalnych jelit i procesach nowotworzenia (wszystkie użyte skróty zostały objaśnione w tekście) [28, w modyfikacji własnej]

Fig. 1. Myofibroblasts in normally functioning gastrointestinal tract, in inflammatory bowel disease, and tumorigenesis (abbreviations explained in the text) [adapted in part from 28]

zahamowania w miofibroblastach syntezy prostaglandyn PGE₁ i PGE₂, co może się przyczyniać do szeroko pojętego uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego [14]. Miofibroblasty poprzez wydzielanie prostaglandyn mogą regulować jelitową sekrecję wody i jonów chlorkowych. Proces ten może mieć duże znaczenie w zapaleniu błony śluzowej jelita podczas biegunki (ryc. 1.) [1].

Dzięki obecności na powierzchni cząsteczek MHC II (*major histocompatibility complex II*) miofibroblasty mogą pełnić funkcję nieprofesjonalnych komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cell – APC*). Przy użyciu mikroskopu elektronowego wykazano, że szczurze ISEMF w warunkach *in vivo* „kontaktowały się” z limfocytami i komórkami dendrytycznymi. Aktywację limfocytów T poprzedza przyłączenie antygenów do cząsteczek MHC II zlokalizowanych na komórkach APC. Proces ten wymaga obecności koaktywatorów, do których

należy m.in. białko B7.1 (CD80) i B7.2 (CD86). Dzięki zależnej od IFN- γ sekrecji niewielkich ilości białka B7.1 ISEMF mogą wpływać na aktywność limfocytów T (CD4⁺) [15]. Ze względu na obecność powierzchniowych receptorów TLR (*toll-like receptor*) ISEMF mogą być bezpośrednio aktywowane przez czynniki immunogenne pochodzące z bakterii (ryc. 1.) [12].

Chorobom autoimmunologicznym i zapalnym, takim jak IBD, często towarzyszy zwiększenie stężenia IL-17, której głównym źródłem są limfocyty T, szczególnie komórki pamięci zwane Th17. Różnicowanie się limfocytów T (CD4⁺) do Th17 zależy od IL-23. Interleukina ta jest zbudowana z dwóch podjednostek – białka p19 i p40, produkowanych przez komórki dendrytyczne i makrofagi [16]. Białko p19 odkryto również w miofibroblastach [17]. Jelitowe miofibroblasty podnabłonkowe w odpowiedzi na IL-17 wydzielają m.in. IL-6, IL-8/CXCL8 i MPC-1 [5]. W błonie śluzowej pacjentów z IBD, oprócz IL-17, wzrasta

również stężenie IL-22, dla której receptor odkryto na powierzchni ISEMF. Interleukina 22 zwiększa w komórkach docelowych ekspresję takich cytokin, jak IL-6, IL-8/CXCL8, IL-11, czy czynnika hamującego linię białaczkową (*leukemia inhibitory factor* – LIF) (ryc. 1.) [18].

Jelitowe miofibroblasty podnabłonkowe konstytutywnie wydzielają do medium hodowlanego niewielkie ilości czynnika wzrostu komórek macierzystych pnia (*stem cell factor* – SCF) oraz w odpowiedzi na transformujący czynnik wzrostu β (*tumour necrosis factor* β – TGF- β), IL-1 β i PGE₂ także czynnik hematopoetyczny IL-11 [1]. Interleukina 11 chroni komórki nabłonkowe przed czynnikiem uszkadzającym w zwierzęcym modelu zapalenia okrężnicy [19]. Chemiczna indukcja u myszy, poprzez podanie *per os* kwasu 2,4,5-trinitrobenzenosulfonowego (TNBS), znacznie zwiększała tempo procesu transróżnicowania się komórek BMC do ISEMF [8]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach prowadzonych na modelu przewlekłego zapalenia jelita grubego u myszy (IL-10^{-/-}), podczas których prawie 45% wszczepionych BMC przekształcało się w dojrzałe ISEMF (ryc. 1.) [20].

Aktywowane miofibroblasty wykazują ekspresję cząsteczek adhezji: ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule 1*), VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) i NCAM (*neural cell adhesion molecule*) oraz α - i β -integryn. Umożliwia to zakotwiczenie się limfocytów, mastocytów i neutrofilów na miofibroblastach (ryc. 1.) [1].

Wielu autorów sugeruje, że ważną rolę w procesach zapalnych odgrywają czynniki chemotaktyczne, do których należą m.in. przedstawiciele rodziny chemokin CXC (C – cysteina, X – dowolny aminokwas) IL-8/CXCL8 oraz nabłonkowe białko 78 aktywujące neutrofile (*enterocyte-derived neutrophil-activating chemokine protein-78* – ENA-78/CXCL5) [21]. Prawidłowe, nieaktywne CSEMF linii CCD-18Co nie wydzielają konstytutywnie IL-8/CXCL8 i ENA-78/CXCL5. Wzrost sekrecji, zaobserwowany dopiero po zastosowaniu TNF- α , prawdopodobnie zależał od aktywacji szlaku NF- κ B, przy czym ilość wydzielanego białka ENA-78/CXCL5 była dużo mniejsza niż IL-8/CXCL8. Mimo to miofibroblasty, obok kolonocytów, mogą stanowić istotne źródło chemokiny ENA-78/CXCL5 w błonie śluzowej jelita, a przez to być odpowiedzialne za rekrutację neutrofilów i makrofagów z blaszki właściwej do warstwy nabłonka i za regulację toczącego się procesu zapalnego (ryc. 1.) [22]. Według niektórych autorów hamowanie działania chemokin, m.in. ENA-78/CXCL5, może przynieść korzystne rezultaty w leczeniu IBD [23].

Ilość miofibroblastów zwiększa się u osób z IBD, szczególnie na brzegach owrzodzeń [24]. Za zwiększenie aktywności proliferacyjnej miofibroblastów odpowiedzialne są takie czynniki wzrostowe, jak pochodzący z płytek krwi czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów

(*basic fibroblast growth factor* – bFGF) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor* – IGF-1). Nie zaobserwowano takiego efektu w przypadku TNF- α , czynnika wzrostu naskórka (*epidermal growth factor* – EGF), czynnika wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor* – KGF) czy TGF- β [25].

Rola miofibroblastów w regeneracji i włóknieniu jelita

Zachodzące w tkance procesy zapalne w końcu prowadzą do jej uszkodzenia. W przypadku ostrych i przewlekłych stanów, np. IBD, zakres uszkodzeń często przekracza możliwości adaptacyjne procesów naprawczych. Tkanki „bronią się” przed rozwojem włóknienia, które prowadzi do formowania się blizny. Ten brak *restitutio ad integrum*, czyli niemożność przywrócenia stanu początkowego, powoduje zmiany architektoniczne tkanek, co może ograniczać ich prawidłowe funkcjonowanie i zmniejszać komfort życia pacjenta. Włóknienie dotyczy głównie błony śluzowej i podśluzowej. Obserwuje się także rozrost błony mięśniowej, w obrębie której zwiększa się liczba warstw z trzech do nawet pięciu. Według Powell i wsp. [1] za procesy włóknienia w obrębie jelita odpowiedzialne są przede wszystkim zaktywowane ISEMF lub ICC, które uczestniczą we wszystkich etapach procesów naprawczych. Miofibroblasty nadzorują tworzenie i syntezę składników macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix* – ECM): tenascyny, fibronektyny, kolagenu I i III, są także odpowiedzialne za syntezę MMP (ryc. 1.) [26]. W niestymulowanych ISEMF konstytutywnej ekspresji ulega przede wszystkim MMP-2 i TIMP-2. Sekrecja MMP-1, MMP-3 czy TIMP-1 pojawia się dopiero w odpowiedzi na IL-1 β , TNF- α lub FGF-2 [27]. Komórki mCD produkują kolagen w znacznie większych ilościach niż te pochodzące z błony śluzowej zdrowego pacjenta [28]. Dynamiczna równowaga między syntezą a degradacją składników ECM jest odpowiedzialna za prawidłowe modelowanie tkanki jelitowej podczas zapalenia i procesów naprawy [26]. W procesach włóknienia istotną rolę odgrywają komórki gwiaździste (*stellate cells* – SC), które pod wpływem różnych czynników, m.in. TGF- β , ulegają różnicowaniu do miofibroblastów fibrogennych. Proces ten zachodzi z większą intensywnością w obrębie tkanki objętej zapaleniem [28]. Obok TGF- β także długotrwała ekspozycja na endotelinę może powodować zmianę fenotypu fibroblastów na miofibroblastyczny. Dochodzi wówczas do indukcji ekspresji białek α -SMA, ezryny, miozyny i paksyliny [29]. Miofibroblasty regulują proces angiogenezy, wpływając na proliferację elementów naczyniowych i regulację lokalnego przepływu krwi. Gojenie jest ułatwione dzięki zdolności miofibroblastów do regulacji stężenia jonów wapnia, którego cykliczne zwiększanie się i zmniejszanie pozwala na kurczenie się

obecnych w cytoplazmie mikrofilamentów i włókien stresowych, co odgrywa ważną rolę w kontrakcji brzgotów ran (ryc. 1.) [30]. Możliwość kurczenia się miofibroblastów jest regulowana również przez endotelinę. Mechanizm ten zależy od aktywacji receptorów ET_AR i ET_BR. Pod koniec procesu gojenia następuje apoptoza miofibroblastów. W niektórych przypadkach dochodzi do zahamowania apoptozy i nagromadzenia się składników ECM: kolagenu, glikoaminoglikanów, tenascyny czy fibronektyny, co może prowadzić do włóknienia tkanek [29].

Udział miofibroblastów w procesie kancerogenezy

Miofibroblasty ze względu na właściwości i lokalizację mogą odgrywać istotną rolę nie tylko w procesach zapalnych jelita, lecz także w kancerogenezie. Według Powell i wsp. [1] komórki te charakteryzują się kilkoma cechami, które umożliwiają im kontrolowanie procesów kancerogenezy. Miofibroblasty mogą ulegać odróżnianiu i transformacji nowotworowej, są podstawowymi komórkami mezenchymalnymi w polipach rozrostowych i gruczolakowatych oraz w polipowatościach hamartomatycznych, do których należą zespół Peutza-Jeghersa czy polipowatość młodzieńcza. Pojawienie się miofibroblastów często poprzedza stadium inwazyjne nowotworów. Komórki te pełnią ważną funkcję w progresji guza nowotworowego, a dzięki sekrecji MMP i ekspresji cząsteczek adhezyjnych biorą udział w procesie przełamania jednolitości guza (ryc. 1.). Dodatkowo niewykluczone, że dzięki zdolności do „poruszania się” mogą „przenieść” komórki guza do sąsiednich tkanek, naczyń krwionośnych i limfatycznych [1]. Miofibroblasty zidentyfikowano w wielu typach nowotworów, m.in. nowotworach okrężnicy, sutka, wątroby, płuc, prostaty oraz trzustki [31].

Miofibroblasty mogą powstać w wyniku tzw. przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej (*epithelial-mesenchymal transition* – EMT). Nienowotworowe i nowotworowe komórki nabłonkowe są zdolne do transróżnicowania się do miofibroblastów. Przemiana ta zachodzi najczęściej pod wpływem TGF- β oraz reaktywnych form tlenu i wiąże się z utratą typowego dla nabłonka obłego kształtu i przyjęciem kształtu wrzecionowatego [6]. Wydzielany przez miofibroblasty TGF- β indukuje apoptozę komórek nabłonkowych. Ma to duże znaczenie ze względu na częste mutacje w genie receptora dla TGF- β typu II lub jego nieobecność w licznych gruczolakach okrężnicy. Pacjenci z rakami okrężnicy mają zwiększone stężenie TGF- β . Dotychczas nie wyjaśniono, czy za zależną od NLPZ regresję polipów okrężnicy odpowiedzialne są komórki nabłonkowe czy też ISEMF. Według jednej z hipotez leki te zwiększają apoptozę komórek nabłon-

kowych przez zahamowanie syntezy PG. Efektem tego jest zwiększenie stężenia kwasu arachidonowego, który stymuluje konwersję sfingomieliny do ceramidu – znanego induktora apoptozy. Według Powell i wsp. [10] apoptoza komórek nabłonkowych i zahamowanie ich proliferacji zależy od czynników wydzielanych przez ISEMF.

Ważną rolę w regulacji proliferacji i różnicowania komórek macierzystych błony śluzowej jelita odgrywa szlak Wnt/ β -katenina. Nieprawidłowe funkcjonowanie tego szlaku często prowadzi do transformacji nowotworowej. W ISEMF zaobserwowano ekspresję nie tylko ligandów receptora „fizeled” – Fzd (Wnt2, Wnt3, Wnt4, Wnt5), lecz także receptora (Fzd1, Fzd2, Fzd3, Fzd4, Fzd5, Fzd6, Fzd7). Przyłączenie ligandu Wnt do receptora Fzd znajdującego się na powierzchni komórki docelowej prowadzi do aktywacji białka „Dishevelled” (Dvl, Dsh), które hamuje działanie kinazy syntazy glikogenu (*glycogen synthase kinase* – GSK-3 β) oraz kinazy kazeiny 1 α , czego efektem jest brak fosforylacji β -kateniny i zahamowanie jej proteolitycznej degradacji w proteasomach. Wolna β -katenina ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie zwiększa ekspresję genów zależnych od TCF/LEF (*T-cell factor/lymphoid enhancer factor*), m.in.: c-Myc, cykliny D, receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów (*peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR), c-Jun, MMP-7, CD44, surwiwiny, czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz FGF-9 [32]. Intensywność tego procesu jest największa w komórkach macierzystych zlokalizowanych u podstawy krypt jelitowych i zmniejsza się w czasie ich różnicowania [33]. Wydaje się, że dzięki sekrecji białek Wnt ISEMF mogą wpływać na wzrost i różnicowanie populacji komórek macierzystych krypt jelitowych, a dodatkowa obecność na ich powierzchni receptorów Fzd umożliwia autokrynną regulację tego procesu (ryc. 1.) [5].

Piśmiennictwo

1. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, et al. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: 183-201.
2. Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* 1971; 27: 549-50.
3. Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G, et al. Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum Pathol* 1974; 5: 55-67.
4. Drake MJ, Fry CH, Eyden B. Structural characterization of myofibroblasts in the bladder. *BJU Int* 2006; 97: 29-32.
5. Andoh A, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Colonic subepithelial myofibroblasts in mucosal inflammation and repair: contribution of bone marrow-derived stem cells to the gut regenerative response. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1089-99.

6. Radisky DC, Kenny PA, Bissell MJ. Fibrosis and cancer: do myofibroblasts come also from epithelial cells via EMT? *Cell Biochem* 2007; 101: 830-9.
7. Brenmoehl J, Miller SN, Hofmann C, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1431-42.
8. Brittan M, Chance V, Elia G, et al. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovascularogenesis and myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 128: 1984-95.
9. Panes J. Inflammatory bowel disease: pathogenesis and targets for therapeutic interventions. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 159-65.
10. Powell DW, Adegboyega PA, Di Mari JF, et al. Epithelial cells and their neighbors I. Role of intestinal myofibroblasts in development, repair, and cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G2-7.
11. Di Sabatino A, Pender SL, Jackson CL, et al. Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007; 133: 137-49.
12. Otte JM, Rosenberg IM, Podolsky DK. Intestinal myofibroblasts in innate immune responses of the intestine. *Gastroenterology* 2003; 124: 1866-78.
13. Vogel JD, West GA, Danese S, et al. CD40-mediated immunononimmune cell interactions induce mucosal fibroblast chemokines leading to T-cell transmigration. *Gastroenterology* 2004; 126: 63-80.
14. Shao J, Sheng GG, Mifflin RC, et al. Roles of myofibroblasts in prostaglandin E2-stimulated intestinal epithelial proliferation and angiogenesis. *Cancer Res* 2006; 66: 846-55.
15. Saada JJ, Pinchuk IV, Barrera CA, et al. Subepithelial myofibroblasts are novel nonprofessional APCs in the human colonic mucosa. *J Immunol* 2006; 177: 5968-79.
16. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70.
17. Sutton C, Brereton C, Keogh B, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1685-91.
18. Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, et al. Interleukin (IL)-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts via NF-kappaB, AP-1 and MAP-kinase dependent pathways. *Gastroenterology* 2005; 129: 869-84.
19. Hoang B, Trinh A, Edwards RA. Decreased MAPK- and PGE2-dependent IL-11 production in Galpha2^{-/-} colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1511-9.
20. Bamba S, Andoh A, Yasui H, et al. Regulation of IL-11 expression in intestinal myofibroblasts: role of c-Jun AP-1- and MAPK-dependent pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G529-38.
21. Keates S, Keates AC, Mizoguchi E, et al. Enterocytes are the primary source of the chemokine ENA-78 in normal colon and ulcerative colitis. *Am J Physiol* 1997; 273: 75-82.
22. Gruchlik A, Chodurek E, Zajdel A, et al. Influence of troglitazone, sodium butyrate, 5-aminosalicylic acid and BAY 11-7082 on the chemokine ENA-78/CXCL5 secretion in the intestinal subepithelial myofibroblasts. *Acta Pol Pharm* 2010; 67: 690-5.
23. Danese S, Gasbarrini A. Chemokines in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1025-7.
24. Lanzoni G, Roda G, Belluzzi A, et al. Inflammatory bowel disease: moving toward a stem cell-based therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4616-26.
25. Okuno T, Andoh A, Bamba S, et al. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha induce chemokine and matrix metalloproteinase gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 317-24.
26. Andoh A, Bamba S, Brittan M, et al. Role of intestinal subepithelial myofibroblasts in inflammation and regenerative response in the gut. *Pharmacol Ther* 2007; 114: 94-106.
27. Yasui H, Andoh A, Bamba S, et al. Role of fibroblast growth factor-2 in the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human intestinal myofibroblasts. *Digestion* 2004; 69: 34-44.
28. Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD-a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 228-35.
29. Garnarczyk A, Jurzak M, Gojniczek K. Charakterystyka endogennych peptydów – endotelin i ich rola w procesach chorobowych przebiegających z włóknieniem tkanek. *Wiad Lek* 2008; 4-6: 126-34.
30. Shephard P, Hinz B, Smola-Hess S, et al. Dissecting the roles of endothelin, TGF-beta and GM-CSF on myofibroblast differentiation by keratinocytes. *Thromb Haemost* 2004; 92: 262-74.
31. Jarmuz T, Roser S, Rivera H, et al. Transforming growth factor-b1, myofibroblasts, and tissue remodeling in the pathogenesis of tracheal injury: potential role of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 488-97.
32. Lamparska-Przybysz M, Wieczorek M, Majorek M i wsp. Rola szlaku Wnt/beta-katenina w molekularnym mechanizmie procesów nowotworowych. *Współcz Onkol* 2006; 10: 497-501.
33. Janssens N, Janicot M, Perera T. The Wnt-dependent signaling pathways as target in oncology drug discovery. *Invest New Drugs* 2006; 24: 263-80.