

Fibroblastų vaidmuo kvėpavimo takų remodeliacijos vystymuisi sergant astma

THE ROLE OF FIBROBLAST IN DEVELOPMENT OF AIRWAY REMODELING IN ASTHMA

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, ROKAS STONKUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹,
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Terminu kvėpavimo takų remodeliacija apibūdinami struktūriniai plaučių pokyčiai sergant astma. Fibroblastai yra mezenchiminės ląstelės, organizme randamos tiek nekontraktiliškų fibroblastų, tiek kontraktiliškumu pasižyminčių miofibroblastų fenotipuose. Sergant astma, plaučių fibroblastų skaičius padidėja dėl gausesnės proliferacijos skatinančių mediatorių kiekio, intensyvesnio epitelinio-mezenchiminio virsmo bei fibrocitų infiltracijos į kvėpavimo takus iš periferinio kraujo. Epitelinis-mezenchiminis virsmas – tai procesas, kurio metu dalis epitelinių ląstelių įgauna mezenchiminėms ląstelėms būdingų savybių, o sutrikęs epitelinis-mezenchiminis virsmas nustatomas daugelio plaučių ligų atveju. Fibrocitai turi fibroblastų, monocitų ir hematopoetinių ląstelių savybių bei lėtinio kvėpavimo takų uždegimo fone gali migruoti į sergančiųjų astma plaučius ir diferencijuoti į fibroblastus. Gausesnė fibroblastų populiacija plaučiuose dėl intensyvesnės proliferacijos, epitelinio-mezenchiminio virsmo ir fibrocitų infiltracijos prisideda prie sutrikusios užląstelinio užpildo baltymų apykaitos bei didesnio įvairių citokinų, chemokinų bei augimo faktorių kiekio, taip prisidedant ir prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma.

Reikšminiai žodžiai: fibroblastai, kvėpavimo takų remodeliacija, fibrocitai, epitelinis-mezenchiminis virsmas, astma.

Summary. Airway remodeling is an important component of the structural changes of airways seen in asthma. Fibroblasts are mesenchymal stem cells found in organism at non-contractile fibroblasts form or at contractility properties having myofibroblasts form. During asthma, lung fibroblasts population is significantly increased due to higher their proliferation ratio and increased epithelial-mesenchymal transition and fibrocytes infiltration into asthmatic lungs from peripheral blood. Epithelial-mesenchymal transition is a process, during which part of epithelial cells takes mesenchymal cells properties and altered epithelial-mesenchymal transition process is determined at various lung diseases. Fibrocytes have fibroblasts, monocytes and hematopoietic stem cells characteristics and during chronic airway inflammation can infiltrate into asthmatic lungs and differentiate into fibroblasts. Increased fibroblasts population at lungs due to increased their proliferation ratio, epithelial-mesenchymal transition and fibrocytes infiltration, contribute to altered extracellular matrix proteins deposition and increased levels of various cytokines, chemokines and growth factors leading to development of airway remodeling in asthma.

Key words: fibroblast, airway remodeling, fibrocyte, epithelial-mesenchymal transition, asthma.

IVADAS

Astma – tai viena labiausiai paplitusių kvėpavimo takų ligų visame pasaulyje. Sergant šia liga, lėtinis kvėpavimo takų uždegimas lemia padidėjusį bronchų reaktyvumą ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius, dar vadinamus remodeliacija. Kvėpavimo takų remodeliacija apibūdinama kaip struktūriniai epitelio pokyčiai, subepitelinė fibrozė, padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė, pakitusi užląstelinio užpildo apykaita, sumažėjęs atstumas tarp bronchų lygiųjų raumenų ir epitelio sluoksnių, kraujagyslių tinklo pokyčiai, edema. Vertinant astmos patofiziologiją, ypatingas dėmesys skiriamas bronchų lygiesiems raumenims ir pastebimiems struktūriniams pokyčiams (padidėjusi masė dėl audinio hiperplazijos ir hipertrofijos), kurie

įvardijami kaip pagrindiniai simptomus sukeltantys veiksniai sergant astma. Tačiau naujausi tyrimai apima ir plaučių jungiamąjį audinį, kartu su svarbiausiomis struktūrinėmis ląstelėmis – fibroblastais, kurie vaidina svarbų vaidmenį astmos patogenezėje.

Plaučių fibroblastų skaičius subepiteliniame sluoksnyje sergant astma patikimai padidėja. Manoma, kad tai vyksta dėl žymiai greičiau proliferuojančių fibroblastų bei didesnės įvairių citokinų, chemokinų ir augimo faktorių koncentracijos plaučiuose. Tačiau yra įrodymų, kad dėl vyraujančio lėtinio uždegimo suintensyvėja epitelinis-mezenchiminis virsmas, kurio metu dalis epitelinių ląstelių įgauna mezenchiminėms ląstelėms būdingų savybių bei papildoma jungiamojo audinio fibroblastų populiaciją. Kitas svarbus veiksnys

yra gausesnis fibrocitų, t. y. iš kaulų čiulpų išskiriamų mezenchiminių kamieninių ląstelių, turinčių tiek hematopeotinems ląstelėms, monocitams bei fibroblastams būdingų savybių, skaičius periferiniame kraujyje, kurie po atitinkamo stimulo migruoja į kvėpavimo takus bei diferencijuoja į fibroblastų fenotipą. Plaučių fibroblastai, būdami tarpininkais tarp plaučių bronchų lygiųjų raumenų ir epitelio sluoksnių, pasižymi svarbia plaučių audinių homeostazės palaikymo funkcija, o išorinių veiksnių sukelta sutrikusi fibroblastų aktyvacija gali gerokai prisidėti prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma.

Šiame straipsnyje aptariamas fibroblastų vaidmuo vystantis kvėpavimo takų remodeliacijai sergant astma. Pateikiami naujais duomenimis apie pagrindinius jų šaltinius, išskiriamus mediatorius ir užląstelinio užpildo baltymus bei jų diferenciacijos į miofibroblastus svarbą astmos patogenezėje.

FIBROBLASTŲ VAIDMUO AUDINIUIOSE

Fibroblastų randama beveik visuose organizmo audiniuose. Remiantis specifinėmis skirtingų audinių ypatybėmis bei galimomis patologinėmis organizmo būsenomis, fibroblastai gali skirtis savo fenotipais, įskaitant nekontraktiliškus fibroblastus, kontraktiliškus miofibroblastus bei tarpinius fenotipus, įtraukiant protomiofibroblastus. Fibroblastai yra metaboliškai aktyvios ląstelės, kurios atlieka svarbų vaidmenį, reguliuodamos užląstelinio užpildo sudėtį, skysčių kiekį bei slėgį audiniuose ir gijimo procesą po audinių struktūros pažeidimų [1]. Fibroblastų skaičius audinyje yra išlaikomas pastovus, tačiau dėl įvairių priežasčių sutrikdytos proliferacijos jų skaičius gali žymiai padidėti. Pakitusi proliferacija nėra vienintelė priežastis, kitas svarbus aspektas yra epitelio ląstelių virsmas mezenchiminėmis, taip papildant fibroblastų kiekį jungiamajame audinyje [2]. Sergant įvairiomis ligomis, įskaitant ir plaučių ligas, pastebima sutrikusi audinių regeneracija dėl netinkamai kontroliuojamos užląstelinio užpildo baltymų apykaitos, lemiančios audinių struktūrinius ir funkcinius pokyčius [3]. Fibroblastai yra pagrindinės ląstelės, atsakingos už audinių regeneracijos procesus dėl kontraktilinių savybių bei gebėjimo gausiai gaminti užląstelinio užpildo baltymus [4].

Fibroblastus nuo kitų mezenchiminių ląstelių galima atskirti remiantis viduląsteline užląstelinio užpildo baltymų sudėtimi – jie pasižymi specifinio baltymo – vimentino raiška, netgi nesant kombinuotai sąveikai su desminu ir lygiųjų raumenų α -aktinu. Aktyvuotuose fibroblastuose pastebima gausesnė viduląstelinė endoplazminio tinklo ir Goldžio komplekso raiška, o tai svarbu, nes šie organoidai dalyvauja užląstelinio užpildo baltymų – kolagenų, proteoglikanų, fibronektino bei atitinkamų proteazių, kurios šiuos baltymus ardo – sintezėje ir išskyrimo [5].

FIBROBLASTŲ TIPAI IR JŲ KILMĖ

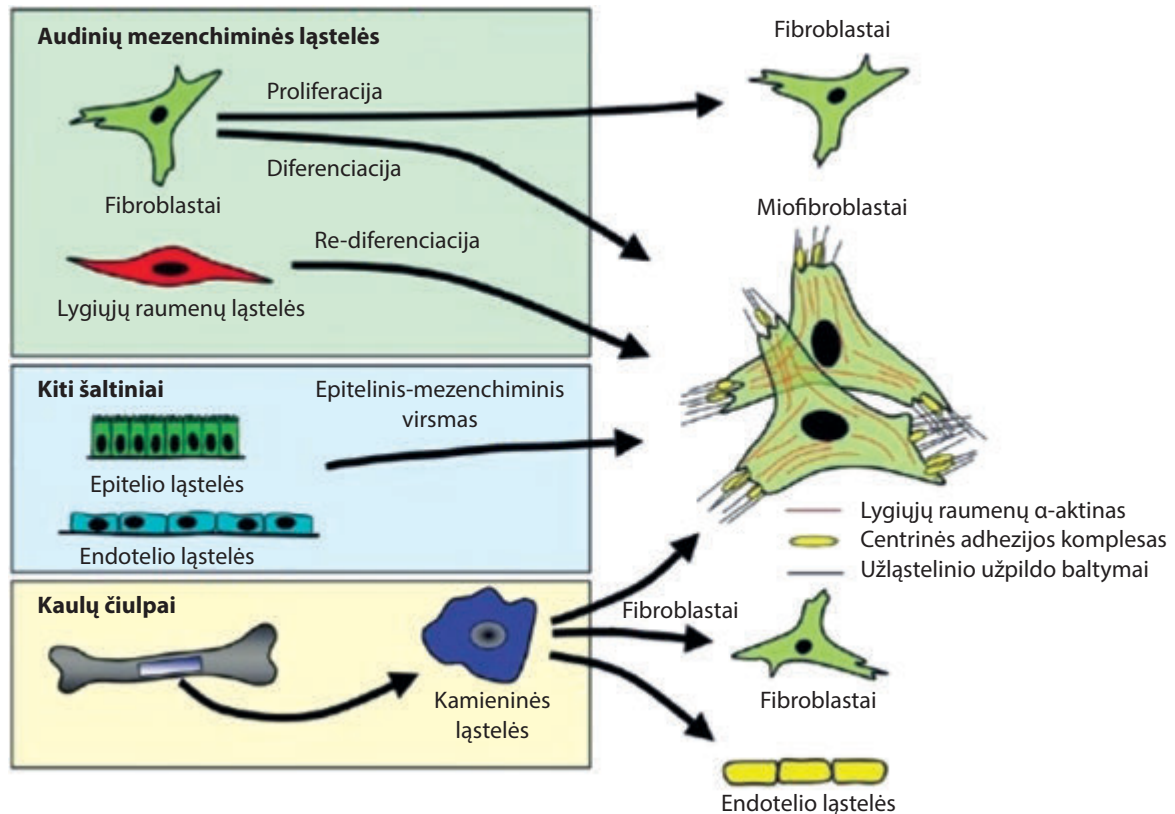
Fibroblastai yra mezenchiminės kilmės ląstelės. Organizme jų randama įvairių fenotipų – nuo nekontraktiliškų fibroblastų iki kontraktiliškumu bei didesniu aktyvumu pasižyminčių miofibroblastų su įvairiais tarpiniais fenotipais [6]. Miofibroblastai atskiriami nuo kitų mezenchiminių ląstelių, tokių kaip lygiųjų raumenų ląstelės, vertinant specifinių žymenų – desmino ir lygiojo raumens miozino stygių, arba identifikuojant žymiai didesnę kitų diferenciacijos žymenų – lygiojo raumens α -aktino ir fibronektino raišką. Naujaisiais tyrimais įrodyta, kad fibroblastai diferencijuoja į miofibroblastus pastebint visai naują baltymų raiškos modelį, kuris anksčiau, manyta, priklausė tik lygiųjų raumenų ląstelėms [7].

Miofibroblastai išsivysto transdiferencijuojant fibroblastams arba lygiųjų raumenų ląstelėms. Tačiau kol kas nepakankamai iširta, ar miofibroblastų tipo ląstelės, kilusios iš fibroblastų ir lygiųjų raumenų ląstelių, pasižymi panašiomis arba skirtingomis populiacijos fenotipinėmis savybėmis. Taip pat neaišku, ar fibroblastai gali diferencijuoti į lygiųjų raumenų ląsteles ir atvirkščiai, ar lygiųjų raumenų ląstelės gali diferencijuoti į fibroblastus, aplenkiant miofibroblastų stadiją. Ilgą laiką vyravo nuomonė, kad fibroblastų, miofibroblastų populiacijos audiniuose susidarydavo ir atsinaujindavo tik proliferuojant jau esančioms motininėms ląstelėms. Per pastaruosius 10 metų pateikiama žymiai daugiau įrodymų, kad šios ląstelės, ypač vyraujant lėtiniam audinių pažeidimams arba fibrotinėms ligoms, audinyje gali atsirasti skirtingais būdais. Šie būdai apima epitelinį-mezenchiminį virsmą ir iš kaulų čiulpų bei audinių gaunamas mezenchiminės kamienines ląsteles – fibrocitus (1 pav.).

EPITELINIŲ LĄSTELIŲ VIRSMAS MEZENCHIMINĖMIS LĄSTELĖMIS

Epitelinis-mezenchiminis virsmas yra procesas, kurio metu epitelinės ląstelės laipsniškai transformuojasi į mezenchiminio tipo ląsteles, prarasdamos savo epitelinį funkcionalumą ir charakteristikas [8]. Šis procesas gali būti sutrikęs daugelio plaučių ligų metu, pvz., sergant obstrukcine plaučių liga ar plaučių vėžiu.

Manoma, kad epitelinis-mezenchiminis virsmas yra labai svarbus organizmui vystantis, tačiau žymiai suintensyvėja progresuojant vėžiui arba vyraujant uždegimui. Jo vaidmuo audinio atsake į įvairius epitelio sluoksnio pažeidimus ir stresą, kurie būdingi vyraujant lėtiniam uždegimui, yra labai kontraversiškas bei susilaukia vis daugiau dėmesio tiriant plaučių ligas. Epitelinis-mezenchiminis virsmas reikalauja organizuotos epitelio ląstelių diferenciacijos, prarandant poliškumą, adhezines savybes ir glaudžiasias jungtis dėl paviršiaus integrinų persigrupavimo bei nuslopintos atitinkamų baltymų ekspresijos, įskaitant



1 pav. Fibroblastų ir miofibroblastų kilmė audiniuose. Žmogaus organizme išskiriama keletas fibroblastų ir miofibroblastų šaltinių: 1) didžioji dalis fibroblastų diferencijuojama iš audiniuose esančių mezenchiminių kamieninių ląstelių; 2) lygiųjų raumenų ląstelės gali rediferencijuoti į fibroblastus; 3) epitelinės ląstelės gali diferencijuoti į fibroblastus epitelinio-mezenchiminio virsmo metu; 4) dalis endotelinių ląstelių taip pat diferencijuojama į fibroblastus mažai ištirtu endotelinio-mezenchiminio virsmo keliu; 5) iš kaulų čiulpų išskiriamos mezenchiminės kamieninės ląstelės – fibrocitai, kurie diferencijuojama į fibroblastus po migracijos iš periferinio kraujo (pritaikyta remiantis Hinz ir kt. [6])

glaudžiųjų jungčių baltymą-1 (ZO₁), kadherinus ir desmoplakinus [9]. Šie procesai padeda išlaisvinti nepolarizuotas epitelines ląsteles iš epitelio sluoksnio, turinčias pakitusį epiteliumi būdingą kortikalinio citoskeletą ir mezenchiminio tipo aktino streso pluoštų modelį. Nustatyta keletas medžiagų, skatinančių epitelinį-mezenchiminį virsmą: transformuojantis augimo faktorius β (TGF-β), fibroblastų augimo faktorius-2 (FGF-2), epidermio augimo faktorius (EGF) ir insulino tipo augimo faktorius-II (IGF-II) [8, 10]. Ilgą laiką apie epitelinio-mezenchiminio virsmo egzistavimą buvo daug diskutuojama, nes įrodyti šį procesą *in vitro* yra sąlyginai lengva, tačiau *in vivo* sąlygomis gerokai sudėtingiau. Lengviausias būdas tai padaryti – nustatyti viduląstelių epitelinių ir mezenchiminių žymenų pokyčius epiteliniame-mezenchiminiame virsme dalyvaujančiose ląstelėse. Šie žymenys gerai žinomi – labiausiai specifiniai yra epitelinės diferenciacijos žymenys: ZO-1, E-kadherinas, desmoplakinas, citokeratinas-18 ir MUC1, tuo tarpu fibroblastams būdingi žymenys, vimentinas, fibroblastams specifinis baltymas-1 (FSP1) ir lygiųjų raumenų α-aktinas yra mažiau specifiniai bei gali būti randami kitų tipų ląstelių populiacijose [11].

Kvėpavimo takų remodeliacija, sergant astma, pasižymi fibroblastų kaupimusi ir gausesne jų lokalizacija plaučiuose. Nors už tai atsakingi mechanizmai nėra pakankamai ištirti, epitelinis-mezenchiminis virsmas gali būti vienas iš tai lemiančių faktorių. Atlikti tyrimai parodė, kad pirminėse kvėpavimo takų epitelinių ląstelių kultūrose TGF-β₁ sukelia intensyvesnį epitelinį-mezenchiminį virsmą, priklausomai nuo *Smad* signalinio kelio [9]. Tačiau iš sergančiųjų astma išskirtų pirminių kultūrų ląstelės patyrė epitelinį-mezenchiminį virsmą greičiau už kontrolines, patvirtinant prielaidą, kad kvėpavimo takų epitelio sluoksnio reparacijos sistemos, sergant astma yra sutrikusios [9].

Kitas kvėpavimo takų remodeliacijos požymis yra sustorėjanti pamatinė membrana kartu su poepiteline fibroze bei epitelio sluoksnio irimas [12]. Normaliomis sąlygomis pažeistas epitelis gali greitai regeneruoti, tačiau lėtinis uždegimas ir nuolatinė žala epiteliumi, sergant astma, slopina sluoksnio regeneracines savybes. Tai sumažina epitelio ląstelių skaičių su paviršinėmis blakstienėlėmis, paliekant pamatinę membraną tik iš dalies padengtą bazinėmis ląstelėmis, kurios yra žymiai atsparesnės apoptozei. Lėtinio uždegimo fone, sergant astma, reaguodami į 2 tipo T limfocitų pagal-

bininkų išskiriamus mediatorius, eozinofilai išskiria didelius kiekius TGF- β_1 , kuris skatina fibroblastų diferenciaciją į žymiai aktyvesnę miofibroblastų fenotipą su gausiai gaminamais užląstelinio užpildo baltymais. Viena labai svarbi užląstelinio užpildo baltymų savybių yra įvairių citokinų ir augimo faktorių kaupimas ir saugojimas, todėl TGF- β_1 gali būti kaupiamas plaučių audiniuose bei, esant poreikiui, lokaliai išleidžiamas taip sukeldamas epitelinį-mezenchiminį virsmą bei subepitelinę fibrozę [13]. Taip pat yra patikimų įrodymų, kad β -galaktozidazė, specifinis fibroblastų žymuo, yra specifiškai sintetinamas epitelinėse ląstelėse, įrodant jų diferenciaciją į fibroblastus, vystantis plaučių fibrozei, bei lemiant fibroblastų pagausėjimą plaučiuose. Taip iš dalies įrodoma, kad epitelinis-mezenchiminis virsmas yra svarbus fibroblastų šaltinis plaučiuose [14].

FIBROCITAI

Fibroцитai – tai grupė mezenchimininių kamieninių ląstelių išskiriamų iš kaulų čiulpų, kurios pirmą kartą buvo identifikuotos 1994 m. Tai ląstelės, turinčios hematopoetinių ląstelių, monocitų ir fibroblastų savybių. Jos laisvai cirkuliuoja periferiniame kraujyje ir migruoja į atitinkamus regionus po audinių pažeidimo. Šios ląstelės yra unikaliai, nes geba išskirti užląstelinio užpildo baltymus bei pasižymi hematopoetinių ląstelių bei monocitų linijos žymenimis. Jų pagrindinis vaidmuo – tarnauti žaizdų gijimo procesuose, atliekant šias pagrindines funkcijas: išskirti įvairius citokinus, chemokinus ir augimo faktorius, sukuriant reparacijos procesui tinkamą aplinką; tarnauti kaip antigeną pristatančioms ląstelėms; padėti žaizdai užsiverti ir skatinti angiogenezę [15].

Periferiniai kraujyje cirkuliuojantys fibroцитai turi išreikštus hematopoetinių kamieninių ląstelių CD34, leukocitams būdingus CD45 žymenis bei keletą monocitams būdingų žymenų, tokių kaip CD11a/11b ir CD13/14a bei pasižymi gebėjimu išskirti pirmo tipo kolageną, fibronektiną ir vimentiną, o tai būdinga fibroblastams [16]. Daugiausia tyrimų rodo, kad fibroцитai subręsta iš CD14⁺ periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių subpopuliacijos [17, 18], turinčios išreikštus Fc imunoglobulinus G (IgG), Fc γ RI (CD64) ir Fc γ RII (CD32), bet neturi išreikštų Fc γ RIII (CD64) [18–20].

Fibroцитų skaičius periferiniame kraujyje patikimai padidėja sergantiesiems sunkia astma [21, 22]. Padidėjęs šių ląstelių skaičius pastebimas ir greta bronchų lygiųjų raumenų sluoksnio nepriklausomai nuo astmos sunkumo, bei jungiamajame audinyje – sunkios nekontroliuojamos astmos metu [22]. TGF- β_1 , kurio kiekis sergančiųjų astma plaučiuose žymiai padidėja, gali priversti fibroцитus diferencijuoti į miofibroblastus ir išskirti didelius kiekius užląstelinio užpildo baltymų, taip prisidedant prie

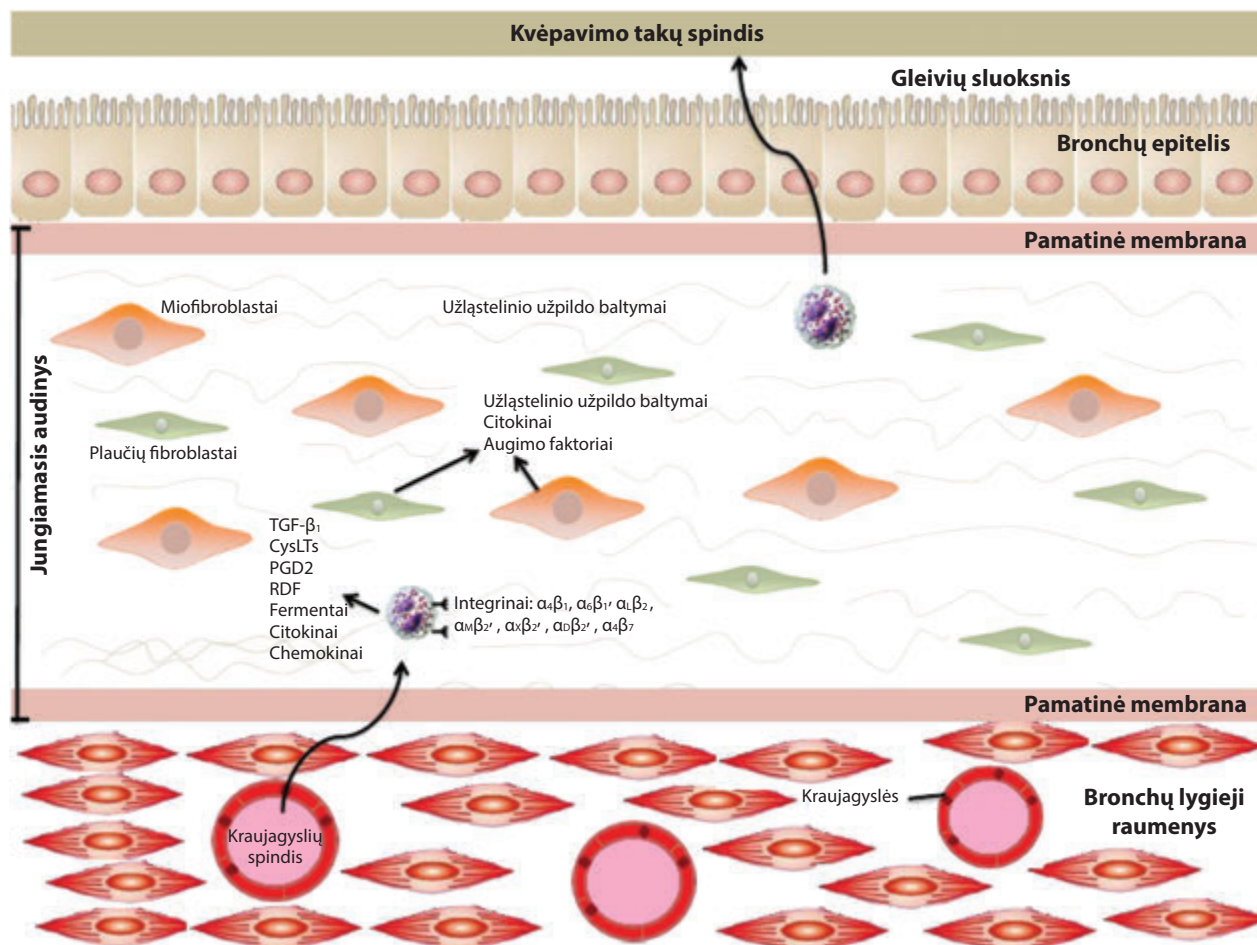
kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi [21, 23]. Fibroцитų tipo ląstelių skaičius bei diferenciacija į kolageną išskiriančius miofibroblastus žymiai padidėja pacientų, sergančių astma, kvėpavimo takuose po provokacijos specifiniu alergenu [24]. Lengvos astmos metu nustatomas padidėjęs fibroцитų skaičius bronchų gleivinėje bei bronchoalveolinio lavažo skystyje, o subgleivinės fibroцитų skaičius koreliuoja su pamatinės membranos storium [25]. Šią fibroцитų infiltraciją daugiausia lemia padidėjęs endotelino-1 (ET-1) kiekis, kurį išskiria epitelio ir endotelio ląstelės bei padidėjęs biologiškai aktyvaus TGF- β_1 kiekis iš epitelio ląstelių bei eozinofilų. Aktyvuota T limfocitų stadija bei didelė TGF- β_1 koncentracija audiniuose gali sukelti CD14⁺ diferenciaciją į fibroцитus [24, 26]. Kiti veiksniai, lemiantys fibroцитų infiltraciją yra kitų uždegiminių ląstelių išskiriami mediatoriai, tokie kaip Th2 limfocitų išskiriami interleukinai (IL)-4, 13 bei dendritinių ląstelių išskiriamas IL-1 β [27].

FIBROBLASTŲ VAIDMUO SERGANT ASTMA

Fibroblastų invazija į kvėpavimo takų pogrėivio sluoksnius sergant astma yra vienas iš esminių kvėpavimo takų remodeliacijos požymių [28] (2 pav.). Po pažeidimo arba aplinkos veiksnių poveikio fibroblastai migruoja į subepitelinį regioną kvėpavimo takuose, todėl jie dalyvauja žaizdos gijimo procese, valdant užląstelinio užpildo baltymų gamybą bei sąveiką su uždegiminėmis ląstelėmis [29]. Sergant astma, minėtas žaizdų gijimo procesas bei remodeliacijos vystymasis kvėpavimo takuose sutrikdomas ir nevaldomas, taip lemiamas invazinių fibroblastų skaičiaus didėjimas bei subepitelinė fibrozė ir laikui bėgant blogėjanti plaučių funkcija [30].

Sergant astma, pasikeičia kvėpavimo takų struktūra. Šie pokyčiai bei kitų svarbių veiksnių, įeinančių į kvėpavimo takų remodeliacijos sąvoką, apima ir užląstelinio užpildo kokybinius ir kiekybinius pokyčius bei padidėjusį miofibroblastų kiekį jungiamajame audinyje. Kvėpavimo takuose yra sudėtingas makromolekulių tinklas, kuris formuoja audinių „pastolius“. Šie pastoliai, tiksliau užląstelinis užpildas, yra labai svarbūs kvėpavimo takams, nes suteikia mechaninę paramą bei palaiko kvėpavimo takų struktūrą ir funkcijas [31]. Užląstelinis užpildas yra dinaminis ir kompleksinis tinklas, paveikiantis daugumą ląstelių funkcijų, tokių kaip, migracija, diferenciacija arba proliferacija [32]. Taip pat jis gali sąveikauti su uždegiminėmis ląstelėmis, keisdamas jų aktyvumą, pasiskirstymą, išgyvenamumą ir adheziją. Taip pat gali reguliuoti skysčių pusiausvyrą, audinių elastingumą bei būti uždegiminių mediatorių ir augimo faktorių talpykla [32].

Plaučių fibroblastai tiesiogiai prisideda prie plaučių uždegimo ir kvėpavimo takų sienelių rekonstrukcijos. Šios ląstelės išskiria kelių rūšių junginius, kurie



2 pav. Fibroblastų ir miofibroblastų sąveikos su uždegiminėmis ląstelėmis reikšmė jungiamojo audinio funkcijoms kvėpavimo takuose. Sergant astma, eozinofilų tiesioginė adhezija prie fibroblastų bei išskiriami citokinai, chemokinai ir augimo faktoriai skatina jų diferenciaciją į labiau aktyvų bei gausia užląstelinio užpildo baltymų gamybą pasižyminčių miofibroblastų fenotipą. Miofibroblastai lemia sutrikusią užląstelinio užpildo apykaitą jungiamajame audinyje bei subepitelinės fibrozės vystymąsi sergant astma.

turi didelį poveikį supančiai aplinkai. Fibroblastai yra pagrindinis I ir III tipo kolagenų ląstelinis šaltinis, reguliuojamas IL-1 β bei TGF- β , kurie skatina prokolageno geno raišką. Priešingai, kiti fibroblastų išskirti ir suaktyvinti citokinai, pvz., IL-6 sukelia atvirkštinį poveikį. Jie skatina fibroblastus išskirti matrikso metaloproteinazę (MMP)-2 (kolagenazę) ir MMP-9 (gelatinazę), kurios sukelia užląstelinio užpildo remodeliaciją. Tokiu būdu citokinas IL-1 β skatina užląstelinio užpildo nusėdimą dėl kolageno sintezės, o IL-6 šeima prisideda prie užląstelinio užpildo remodeliacijos dėl MMP gamybos ir matrikso baltymų irimo [33].

Apibendrinus galima teigti, kad fibroblastai dėl savo unikalių biologinių ir biomechaninių savybių yra svarbus tyrimo objektas įvairių patologijų, įskaitant ir astmą, metu. Sergant astma metu lėtinio kvėpavimo takų uždegimo metu išskiriami mediatoriai sukelia fibroblastų aktyvaciją. Nors astma neišgydoma liga, tinkamas jos valdymas žymiai pagerina pacientų gyvenimo kokybę, todėl tolesni tyrimai, įtraukiant

fibroblastus, gali padėti atrasti naujus, dar netaikomus būdus, padėsiančius valdyti kvėpavimo takų remodeliacijos vystymąsi sergant astma.

Gauta 2017 08 20

Priimta 2017 09 21

LITERATŪRA

1. McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(4):666–71.
2. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *cell*. 2009;139(5):871–90.
3. Olczyk P, Mencner Ł, Komosinska-Vashev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *BioMed research international*. 2014;2014.
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314.
5. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*. 2010;123(24):4195–200.
6. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat M-L, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *The American journal of pathology*. 2007;170(6):1807–16.
7. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *The Journal of pathology*. 2013;229(2):298–309.

8. **Kalluri R, Weinberg RA.** The basics of epithelial–mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation.* 2009;119(6):1420.
9. **Hackett T-L, Warner SM, Stefanowicz D, Shaheen F, Pechkovsky DV, Murray LA, et al.** Induction of epithelial–mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor- β 1. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2009;180(2):122–33.
10. **Willis BC, Borok Z.** TGF- β -induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2007;293(3):L525–L34.
11. **Mani SA, Guo W, Liao M-J, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al.** The epithelial–mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell.* 2008;133(4):704–15.
12. **Trejo Bittar HE, Yousem SA, Wenzel SE.** Pathobiology of severe asthma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2015;10:511–45.
13. **Hackett T, Warner S, Shaheen F, Pechkovsky D, Argentero R, Murray L, et al.** TGF-beta-induces epithelial–mesenchymal-transition in primary human bronchial epithelial cells from normal and asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2008;177:A97.
14. **Johnson JR, Roos A, Berg T, Nord M, Fuxe J.** Chronic respiratory aeroallergen exposure in mice induces epithelial–mesenchymal transition in the large airways. *PloS one.* 2011;6(1):e16175.
15. **Bellini A, Mattoli S.** The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Laboratory investigation.* 2007;87(9):858.
16. **Bucala R, Spiegel L, Chesney J, Hogan M, Cerami A.** Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Molecular medicine.* 1994;1(1):71.
17. **Varcoe R, Mikhail M, Guiffre A, Pennings G, Vicaretti M, Hawthorne W, et al.** The role of the fibrocyte in intimal hyperplasia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(5):1125–33.
18. **Pilling D, Tucker NM, Gomer RH.** Aggregated IgG inhibits the differentiation of human fibrocytes. *Journal of leukocyte biology.* 2006;79(6):1242–51.
19. **Haudek SB, Xia Y, Huebener P, Lee JM, Carlson S, Crawford JR, et al.** Bone marrow–derived fibroblast precursors mediate ischemic cardiomyopathy in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103(48):18284–9.
20. **Pilling D, Buckley CD, Salmon M, Gomer RH.** Inhibition of fibrocyte differentiation by serum amyloid P. *The Journal of Immunology.* 2003;171(10):5537–46.
21. **Wang C-H, Huang C-D, Lin H-C, Lee K-Y, Lin S-M, Liu C-Y, et al.** Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178(6):583–91.
22. **Saunders R, Siddiqui S, Kaur D, Doe C, Sutcliffe A, Hollins F, et al.** Fibrocyte localization to the airway smooth muscle is a feature of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;123(2):376–84.
23. **Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN.** Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *The Journal of Immunology.* 2001;166(12):7556–62.
24. **Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S.** Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *The Journal of Immunology.* 2003;171(1):380–9.
25. **Nihlberg K, Larsen K, Hultgärdd-Nilsson A, Malmström A, Bjermer L, Westergren-Thorsson G.** Tissue fibrocytes in patients with mild asthma: a possible link to thickness of reticular basement membrane? *Respiratory research.* 2006;7(1):50.
26. **Wada T, Sakai N, Matsushima K, Kaneko S.** Fibrocytes: a new insight into kidney fibrosis. *Kidney international.* 2007;72(3):269–73.
27. **Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM.** Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;161(5):1720–45.
28. **Benayoun L, Druilhe A, Dombret M-C, Aubier M, Pretolani M.** Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;167(10):1360–8.
29. **Crosby LM, Waters CM.** Epithelial repair mechanisms in the lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2010;298(6):L715–L31.
30. **Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL.** Epithelial–mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000;105(2):193–204.
31. **Badylak SF.** The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials.* 2007;28(25):3587–93.
32. **Hay ED.** *Cell biology of extracellular matrix:* Springer Science & Business Media; 2013.
33. **Knight D.** Epithelium–fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunology and cell biology.* 2001;79(2):160.