

dr inż. Anna Ciesielska ✉,

dr Ichrak Ben Amor,

prof. dr hab. Katarzyna Kwiatkowska

Pracownia Biologii Molekularnej Błony Komórkowej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

https://doi.org/10.18388/pb.2021_501

✉ autor korespondujący: a.ciesielska@nencki.edu.pl

Słowa kluczowe: CD14, inflamasom NLRP3, lipopolisacharyd, odpowiedź odpornościowa, TLR4, stan zapalny

Wykaz stosowanych skrótów: GPI – glikozylfosfatydyloinozytol; DAMP – wzorzec molekularny związany z uszkodzeniem; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; MMP – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej; NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcyjny; oxPAPC – utlenione pochodne fosfatydylocholin; PAMP – wzorzec molekularny związany z patogenami; PI – fosfatydyloinozytol; PI(4,5)P₂ – fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan; PI(3,4,5)P₃ – fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trisfosforan; rLPS – lipopolisacharyd typu szorstkiego; sCD14 – rozpuszczalna forma białka CD14; sLPS – lipopolisacharyd typu gładkiego; SNX – nekryna sortująca; TIR – domena homologiczna z domeną cytoplazmatyczną receptora Toll i receptora typu I interleukiny; TNF – czynnik martwicy nowotworów; TLR – receptor Toll-podobny

Podziękowania: Artykuł powstał podczas realizacji projektu OPUS-20 nr 2020/39/B/NZ3/02517 sfinansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

STRESZCZENIE

Białko CD14 jest jednym z kluczowych białek zaangażowanych w uruchamianie odpowiedzi zapalnej w komórkach wrodzonego układu odpornościowego. CD14 wiąże bakteryjny lipopolisacharyd (LPS) i przenosi go na kompleks receptora Toll-podobnego 4 (TLR4) i białka MD-2, który w efekcie uruchamia prozapalne ścieżki sygnałowe niezbędne do zwalczania zakażenia. CD14 decyduje o ostatecznym kształcie reakcji prozapalnej komórek na LPS służąc jako transporter tej endotoksyny oraz jako regulator aktywności TLR4. CD14 przenosi również inne cząsteczki pochodzenia mikrobiologicznego lub endogennego na docelowe receptory/białka, uczestnicząc w uruchamianiu prozapalnych ścieżek sygnałowych związanych z obecnością patogenów, a także z uszkodzeniem tkanek i aktywacją inflamasomu. Aktualnie, coraz więcej uwagi poświęca się roli białka CD14 w rozwoju chorób uznawanych za nieinfekcyjne, takich jak choroby autoimmunologiczne, choroby metaboliczne i choroby układu krążenia.

SYNTEZA I STRUKTURA CD14

CD14, glikoproteina o masie cząsteczkowej około 55 kDa, występuje głównie na powierzchni komórek mieloidalnych, ale znajduje się też w formie rozpuszczalnej (sCD14) w płynach ustrojowych. Badania krystalograficzne ujawniły, że zarówno ludzkie jak i mysie białko CD14 posiada strukturę wygiętego solenoidu, którą tworzy trzynaście struktur β-kartki, w tym jedenaście równoległych. Warto wspomnieć, że jedenaście struktur β-kartki zawiera motywy bogate w leucynę (LRR), które są charakterystyczne również dla ektodomeny receptora Toll-podobnego 4 (TLR4), z którym oddziałuje CD14 [1,2].

Nowosyntetyzowana forma prekursorowa CD14 posiada sekwencje sygnałowe na końcu N i C. Pierwsza odpowiada za translokację białka do siateczki śródplazmatycznej, po czym jest z niego usuwana. Druga jest niezbędna do przyłączenia specyficznego glikolipidu, tzw. kotwicy glikozylfosfatydyloinozytowej (GPI), zakotwiczącej białko CD14 w błonach komórkowych. Proces zastępowania 30-aminokwasowego fragmentu C-końcowej części CD14 kotwicą GPI jest katalizowany przez transamidazę GPI i zachodzi po translokacji białka do siateczki śródplazmatycznej. W czasie transportu białka do błony komórkowej z siateczki śródplazmatycznej przez aparat Golgiego, struktura kotwicy GPI podlega dalszym modyfikacjom i końcowo uzyskuje dwie nasycone reszty kwasów tłuszczowych [3]. To dzięki nim CD14 utrzymuje się w zewnętrznym listku błony komórkowej i preferencyjnie lokuje się w jej nanodomenach nazwanych tratwami błonowymi. Struktury te są wzbogacone w sfingolipidy z resztami nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterol oraz wybrane białka i tworzą środowisko niezbędne do aktywacji niektórych receptorów, w tym TLR4 [4].

Na N-końcu CD14 znajduje się hydrofobowa kieszeń wiążąca lipopolisacharyd (LPS), główny ligand tego białka. Jej struktura różni się nieznacznie pomiędzy ludzkim i mysim białkiem CD14. Wykazano, że rejon odpowiedzialny za wiązanie LPS uczestniczą również w oddziaływaniach CD14 z innymi ligandami [5]. Przypuszcza się, że to rozmiar kieszeni, w której dochodzi do wiązania hydrofobowych fragmentów tych cząsteczek decyduje o zdolności CD14 do rozpoznawania strukturalnie różnorodnych ligandów.

LIGANDY CD14

Najlepiej poznanym ligandem CD14 jest LPS stanowiący główny składnik błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Escherichia coli*. Ta bakteryjna endotoksyna należy do grupy cząsteczek określonych mianem wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMP). Są to zachowane ewolucyjnie elementy strukturalne niezbędne do przeżycia mikroorganizmów, które dla

komórek wrodzonego układu odpornościowego stają się sygnałem do uruchomienia odpowiedzi zapalnej, mającej na celu zwalczenie zakażenia. Komórkowe mechanizmy rozpoznawania LPS i szlaki sygnałowe jakie on uruchamia są tematem intensywnych badań, ze względu na rolę LPS w wywoływaniu sepsy, jak również przewlekłych stanów zapalnych o niskim nasileniu przyczyniających się do rozwoju chorób cywilizacyjnych.

Cząsteczka LPS składa się z trzech części: lipidu A, rdzenia oligosacharydowego oraz łańcucha O-specyficznego polisacharydu nazywanego antygenem O (Ryc. 1A). Cząsteczki LPS pochodzące z różnych rodzajów bakterii, a nawet z tych samych bakterii, ale rosnących w odmiennych warunkach, mogą się różnić strukturalnie. Rodzaje LPS, które zawierają antygen O nazywane są formami gładkimi (sLPS), natomiast te pozbawione antygeny O - formami szorstkimi (rLPS), co wynika z wyglądu kolonii bakterii, z których pierwotnie zostały wyizolowane. CD14 wiąże oba chemotypy LPS [4,6].

Pod względem immunogenności najbardziej istotną częścią LPS jest lipid A, co jest związane z ewolucyjną konserwatywnością struktury tego hydrofobowego fragmentu. To właśnie lipid A jest rozpoznawany przez CD14. Niemniej jednak również w jego obrębie występują różnice w liczbie i długości łańcuchów reszt kwasów tłuszczowych i grup fosforanowych w cząsteczkach LPS pochodzący z różnych rodzajów bakterii. LPS posiadający sześć reszt kwasów tłuszczowych i dwie grupy fosforanowe syntetyzowany np. przez *E. coli* ma optymalną strukturę do aktywacji TLR4. Natomiast LPS ze zredukowaną liczbą reszt kwasów tłuszczowych i/lub grup fosforanowych w obrębie lipidu A produkowany przez bakterie komensalne np. z rodzaju *Bacteroides*, ale też niektóre bakterie patogenne np. *Yersinia pestis*, słabiej aktywują TLR4, co pozwala tym mikroorganizmom na unikanie intensywnej reakcji ze strony układu odpornościowego [6,7].

Do ligandów CD14, oprócz LPS, należą również inne związki z grupy PAMP, głównie pochodzące z bakterii i wirusów, takie jak np. kwas lipotejchowy i peptydoglikan (Tabela 1). Ponadto CD14 rozpoznaje niektóre wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP), to jest endogenne cząsteczki uwalniane z umierających komórek lub uszkodzonych tkanek. Do rozpoznawanych przez CD14 związków z tej grupy należą: β -amyloid, biglikan oraz utlenione pochodne fosfatydylocholino (oxPAPC) np. 1-palmitoyl-2-glutaroyl-*sn*-glicero-3-fosfocholina (Ryc. 1B) [5,8,9]. Ostatnie badania wskazują, że do ligandów CD14 mogą należeć również ufosforylowane pochodne fosfatydyloinozylitolu pojawiające się na powierzchni komórek apoptotycznych [10]. Badając oddziaływania CD14 z różnymi ligandami należy brać pod uwagę ich potencjalne zanieczyszczenie

przez LPS pochodzący z bakterii, w których te cząsteczki zostały zsyntetyzowane.

W przypadku większości powyższych związków CD14 działa jako transporter przenoszący ligandy na docelowe receptory/białka, aby uruchomić prozapalne kaskady sygnałowe, co sprawia, że CD14 nazywane jest białkiem TAXI, od angielskiego *Transporter Associated with the Execution of Inflammation* [7]. Szerokie spektrum wiązanych cząsteczek oraz zdolność CD14 do transportu ligandów nie tylko w obrębie błony komórkowej, ale również do ich endocytozy sprawia, że białko to uczestniczy w aktywacji różnych receptorów z rodziny TLR, tych występujących w błonie komórkowej (TLR4, TLR2) oraz obecnych w endosomach (TLR7, TLR9). CD14 jest również zaangażowane w aktywację cytozolowego kompleksu białkowego nazywanego inflamasomem NLRP3 [5,11,12]. Zatem brak fragmentu transbłonowego i endoplazmatycznego oraz typowej dla receptorów powierzchniowych zdolności do transdukcji sygnałów przez błony komórkowe nie umniejsza roli CD14 w rozwoju stanów zapalnych [13].

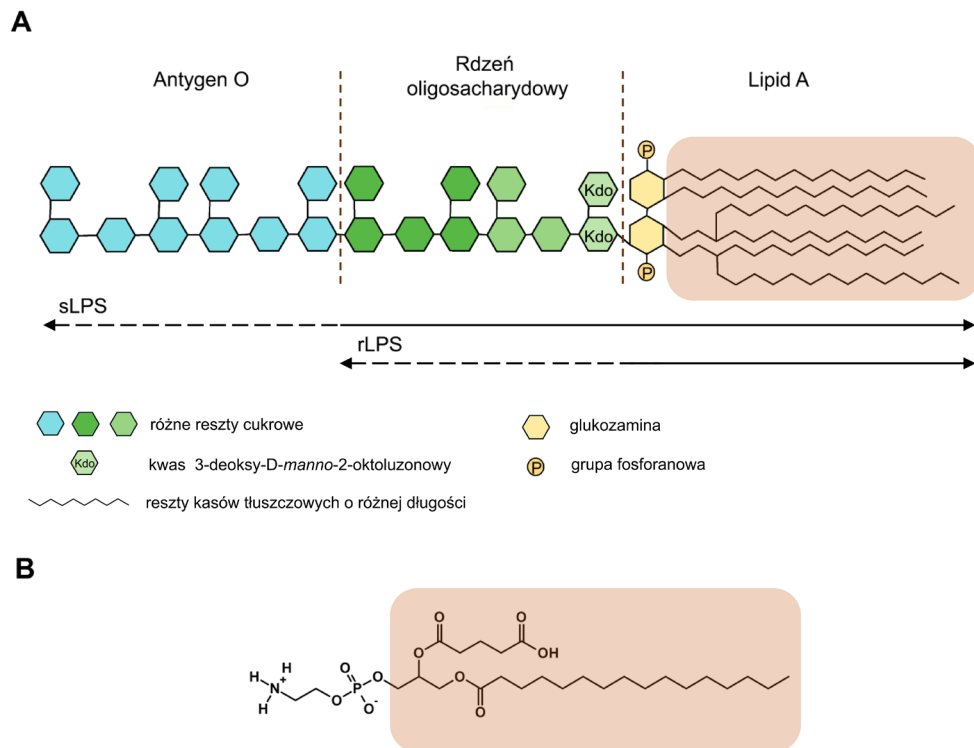
FUNKCJE CD14 W ODPOWIEDZI ZAPALNEJ KOMÓREK NA LPS

Udział CD14 w wywoływaniu odpowiedzi prozapalnej wynika przede wszystkim z jego interakcji z LPS. Z tego względu to białko CD14 pierwotnie uznawane było za receptor LPS [14]. Dopiero kolejne badania nad reakcją zapalną wywoływaną przez LPS wykazały, że za uruchamianie prozapalnych szlaków sygnałowych odpowiada receptor TLR4, a CD14 jest w istocie jego partnerem ułatwiającym rozpoznawanie endotoksyny i regulującym niektóre z aspektów aktywności TLR4 [15].

CD14 występuje na powierzchni komórek zaangażowanych w uruchamianie wrodzonej odpowiedzi odpornościowej, takich jak monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne, ale jego obecność wykryto również w komórkach nie należących do linii mieloidalnej, m.in. w enterocytach i hepatocytach. Co ciekawe te ostatnie komórki są zaangażowane w produkcję rozpuszczalnej formy CD14, która po uwolnieniu z komórek jest obecna w płynach ustrojowych [12,16]. sCD14, podobnie jak jego forma związana z błoną, może uwrażliwiać komórki na obecność LPS tj. ułatwiać rozpoznawanie LPS przez receptor TLR4. Dzięki temu aktywacja TLR4 w makrofagach, które naturalnie są bogate w CD14, może zachodzić przy niskim, nawet pikomolarnym stężeniu LPS w środowisku zewnętrznym. Jak pokazały badania makrofagów pozyskiwanych z myszy pozbawionych ekspresji genu *Cd14* ich zdolność do odpowiedzi zapalnej na sLPS spadała 150 000 razy w porównaniu z makrofagami ze zwierząt kontrolnych [17]. W przypadku innych komórek, które naturalnie posiadają TLR4, ale są bardzo ubogie

Tabela 1. Ligandy CD14

PAMP	Piśmiennictwo	DAMP	Piśmiennictwo
LPS	[14]	oxPAPC	[5]
kwas lipotejchowy	[8]	PI(3,4,5)P ₃	[10]
peptydoglikan	[8]	β -amyloid	[8]
lipoarabinomannan	[8]	biglikan	[8,9]



Rycina 1. Struktura głównych ligandów CD14. (A) Ogólny schemat cząsteczki lipopolisacharydu bakterii Gram-ujemnych z wyróżnieniem O-swoistego łańcucha polisacharydowego (antygen O) z różną liczbą reszt cukrowych, rdzenia oligosacharydowego i lipidu A; sLPS – cząsteczka LPS syntetyzowana przez bakterie o tzw. „gładkim” fenotypie; rLPS – cząsteczka LPS pozbawiona łańcucha O-swoistego syntetyzowana przez bakterie o tzw. „szorstkim” fenotypie. (B) Struktura cząsteczki 1-palmitoyl-2-glutaryl-*sn*-glicero-3-fosfocholiny jednej z form oxPAPC. Zaciemnione pola w (A) i (B) wskazują hydrofobowe rejony obu związków.

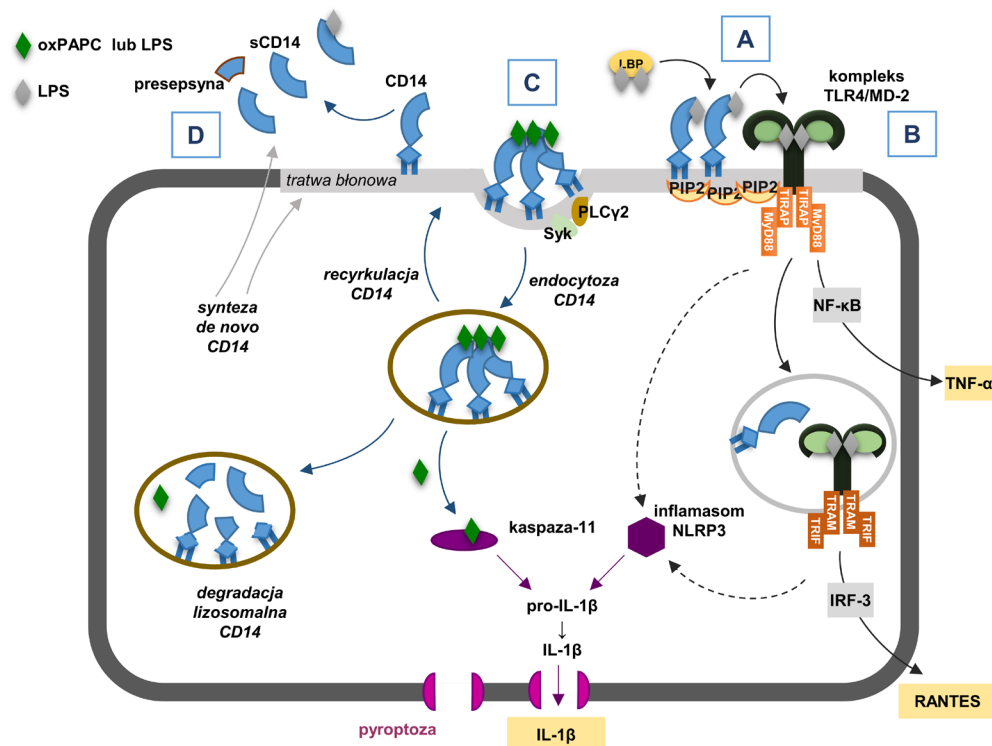
w CD14 to sCD14 może przejmować rolę błonowego białka w transporcie LPS do receptora TLR4 [4].

W jaki sposób CD14 uczestniczy w aktywacji receptora TLR4 i wywoływaniu reakcji zapalnej na LPS? Aby odpowiedzieć na to pytanie trzeba bliżej przyjrzeć się szlakom sygnałowym TLR4. W najbardziej typowym scenariuszu LPS uwalniany z bakterii tworzy agregaty (micelle), które są rozpoznawane przez białko wiążące LPS (LBP) w surowicy krwi. Białko to ułatwia przenoszenie monomerów LPS na CD14. Pojedyncza cząsteczka LBP związana z micelą LPS pośredniczy w kilku cyklach transferu LPS na CD14 [18]. W dalszym etapie CD14 przekazuje monomery LPS na kompleks receptora TLR4 z białkiem MD-2 (Ryc. 2A). LPS wiąże się do kieszeni hydrofobowej białka MD-2 zasocjowanego z fragmentem zewnątrzkomórkowym receptora TLR4, mając możliwość oddziaływania z receptorem TLR4 z drugiej pary takich białek. Dzięki temu dochodzi do dimeryzacji ektodomen TLR4, a w konsekwencji oddziaływań fragmentów wewnątrzkomórkowych dwóch cząsteczek receptora. Obecna w tym rejonie receptora domena TIR, której homologi występują we wszystkich receptorach z rodziny Toll, po dimeryzacji uczestniczy w wiązaniu białek adaptorowych niezbędnych do uruchomienia ścieżek sygnałowych TLR4 [4].

Przyłączenie pierwszej pary białek adaptorowych: TIRAP i MyD88 (Ryc. 2B) umożliwia wiązanie kinaz serynowo-treoninowych IRAK4 i IRAK2 oraz stworzenie kompleksu sygnałowego nazywanego myddosomem [19]. W wyniku oddziaływań kolejnych białek w tej kaskadzie sygnałowej

dochodzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych, takich jak NF- κ B, AP-1, CREB i w konsekwencji uruchomienia ekspresji genów kodujących szereg cytokin, m.in. czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), interleukinę-6, interleukinę-10 i chemokinę CXCL1 oraz inne białka o właściwościach immunomodulacyjnych np. cyklooksygenazę 2. Zmienia się również metabolizm makrofagów, a mianowicie dochodzi do intensyfikacji glikolizy, która z kolei dostarcza ATP, jak również produkty pośrednie służące intensywnej syntezie czynników prozapalnych [20]. Warto wspomnieć, że w przypadku wysokich stężeń LPS obecnych w środowisku ścieżka sygnałowa receptora TLR4 zależna od MyD88 może przebiegać bez pośrednictwa CD14. W tym wypadku to albumina może wiązać LPS bez udziału białka LBP i przenosić go na kompleks TLR4/MD-2 [4,21].

Zdolność TLR4 do uruchamiania ścieżek sygnałowych oraz rola CD14 nie kończy się z chwilą aktywacji szlaku sygnałowego zależnego od białka MyD88. Po oddysocjowaniu białek adaptorowych TIRAP i MyD88, kompleks TLR4/MD-2 ulega internalizacji kontrolowanej przez białko CD14 (Ryc. 2B). W endosomach TLR4 wiąże kolejną parę białek adaptorowych, TRAM i TRIF, co inicjuje kaskadę sygnałową prowadzącą do aktywacji kinazy TBK1, czynników transkrypcyjnych IRF3/7 i NF- κ B tzw. „późnej fazy” oraz finalnie do produkcji interferonów typu I i białek zależnych od interferonu, m.in. IP-10 oraz RANTES [22–24]. O ile pierwsza ścieżka sygnałowa TLR4 (zależna od MyD88) może przebiegać bez udziału CD14 zaangażowanie tego białka jest kluczowe dla aktywacji endosomalnej kaskady sygnałowej receptora. Wiąże się to z faktem, że CD14



Rycina 2. Rola CD14 w przebiegu odpowiedzi zapalnej na LPS. Białko CD14 wyposażone w kotwicę GPI znajduje się na powierzchni komórki w obrębie tratw błonowych. (A) W czasie stymulacji komórek przez LPS białko CD14 przenosi monomery LPS z białka LBP na kompleks receptora TLR4/MD-2 i (B) uczestniczy w aktywacji ścieżki sygnałowej zależnej od białka MyD88 w błonie komórkowej oraz kontroluje tworzenie PI(4,5)P₂ [PIP2] i endocytozę receptora TLR4 niezbędną do aktywacji ścieżki sygnałowej zależnej od TRIF w endosomach. Oba szlaki sygnałowe TLR4 mogą też przyczynić się do aktywacji inflammasomu NLRP3 i finalnie do uwalniania interleukiny-1β (IL-1β) i pyroptozy komórek. (C) CD14 uczestniczy w internalizacji LPS i oxPAPC prowadzącej do aktywacji kaspazy-11. Po endocytozie, także tej z receptorem TLR4, białko CD14 jest kierowane do degradacji lizosomalnej lub recyrkuluje z powrotem na powierzchnię komórki. Te procesy zachodzą również w komórkach niestymulowanych. (D) CD14 występuje w surowicy krwi w postaci rozpuszczalnej zdolnej do przenoszenia LPS na kompleks TLR4/MD-2 lub skróconej formy nazywanej presepsyną o nieznanym fizjologicznym znaczeniu.

uczestniczy w endocytozie TLR4 zachodzącej po związaniu LPS. W komórkach naturalnie ubogich w CD14 jakimi są myszy limfocyty B lub w komórkach wyizolowanych z myszy pozbawionych ekspresji genu *Cd14*, TLR4 nie ulega internalizacji pod wpływem LPS [24]. Zahamowanie endocytozy TLR4 zaobserwowano również w komórkach, pozbawionych ekspresji genu kodującego białko α-(1,6)-fucylozylotransferazę odpowiadające za glikozylację CD14 [25]. Z kolei endocytoza TLR4 stymulowana przez LPS ulega intensyfikacji wraz ze wzrostem ilości CD14 w dojrzewających mysich komórkach dendrytycznych [24].

Mechanizm, na drodze którego CD14 umożliwia endocytozę TLR4 nie został poznany w szczególności. Prawdopodobnie jest związany ze środowiskiem tratw błonowych, w których znajduje się CD14 i do których trafia TLR4 po związaniu LPS. Rola reorganizacji tratw błonowych w tym procesie jest tym bardziej zasadna, że CD14 nie posiada fragmentu transbłonowego i cytoplazmatycznego, poprzez które CD14 mogłoby bezpośrednio oddziaływać z białkami wewnątrzkomórkowymi. Dla procesu endocytozy TLR4 istotne są również przemiany pochodnych fosfatydyloinozytolu i wzrost stężenia Ca²⁺ w cytozolu. W czasie stymulacji komórek przez LPS, CD14 kontroluje powstawanie fosfatydyloinozytolu-4,5-bisfosforanu (PI(4,5)P₂) w sposób niezależny od TLR4. Związanie LPS przez CD14 powoduje szybką, ale przejściową agregację cząsteczek tego białka w błonie komórkowej, co jest sygnałem do gromadzenia PI(4,5)P₂ w ich sąsiedztwie. Powstawanie PI(4,5)P₂ kore-

luje z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NF-κB i jest konieczne do maksymalnej produkcji cytokin w obu szlakach sygnałowych TLR4 [26]. PI(4,5)P₂ uczestniczy między innymi w wiązaniu białka adaptorowego TIRAP z błoną komórkową, a co za tym idzie również z receptorem TLR4, natomiast jego kolejne przemiany – hydroliza i fosforylacja są konieczne do endocytozy TLR4 [4,21,27].

Zarówno internalizacja TLR4 i CD14 oraz następująca aktywacja IRF3 podczas stymulacji komórek przez LPS wymagają wzrostu stężenia Ca²⁺ w cytozolu [28]. Dane wskazują, że za ten wzrost odpowiada CD14, które w sposób niezależny od TLR4 prowadzi do aktywacji kinazy Syk i fosfolipazy PLCγ2 [24]. W podwyższeniu cytozolowego stężenia Ca²⁺ zależnego od CD14 może też uczestniczyć występujący w błonie komórkowej kanał kationowy podobny do melastatyny (TRPM7) [29].

Warto podkreślić, że obie ścieżki sygnałowe TLR4 prowadzą również do uruchomienia pierwszego etapu aktywacji inflammasomu NLRP3, to znaczy do ekspresji genów kodujących białka niezbędne do utworzenia kompleksu tego inflammasomu i prekursora interleukiny-1β. Następnie, jeśli w komórce dojdzie do określonych zmian np. zmniejszenia stężenia K⁺ w cytozolu, z cząsteczek białka NLRP3, białka adaptorowego ASC i kaspazy-1 powstaje kompleks inflammasomu NLRP3. Inflammasom odpowiada za dojrzewanie i uwalnianie interleukiny-1β oraz uruchamianie programowanej prozapalnej śmierci komórek na drodze tzw.

pyroptozy związanej z powstawaniem porów w błonie komórkowej [30]. Pyroptoza może być też wynikiem aktywacji kaspazy-4/5/11 wywołanej pojawieniem się LPS w cytozolu, do czego również przyczynia się CD14 jako jego transporter (Ryc. 2C) [11,31,32]. U myszy pozbawionych ekspresji genu *Cd14* podawanie LPS nie powodowało aktywacji kaspazy-11 ani uwalniania interleukiny-1 β , co w konsekwencji czyniło je bardziej opornymi na wystąpienie szoku septycznego i śmierć [11].

ODDZIAŁYWANIA CD14 Z FOSFOLIPIDAMI

CD14 nie tylko uczestniczy w rozpoznawaniu cząsteczek pochodzenia mikrobiologicznego, ale również tych związanych z umierającymi komórkami. Zaobserwowano, że w tkankach myszy pozbawionych ekspresji genu *Cd14* gromadzą się komórki apoptotyczne. W ich zewnętrznym listku błony komórkowej pojawia się fosfatydyloseryna oraz fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trisfosforan (PI(3,4,5)P₃). Kwestia czy CD14 rozpoznaje fosfatydyloserynę pozostaje dyskusyjna natomiast wykazano, że CD14 rozpoznaje ufosforylowane pochodne fosfatydyloinozytolo, pośród których ma największe powinowactwo do PI(3,4,5)P₃. Obecność PI(3,4,5)P₃ na powierzchni komórek apoptotycznych staje się sygnałem dla makrofagów wyposażonych w CD14 do fagocytozy martwych komórek [10,12].

CD14 oddziałuje również z fosfolipidami oxPAPC pochodzącymi z umierających komórek. W efekcie endocytozy oxPAPC w makrofagach lub komórkach dendrytycznych poddanych wcześniej działaniu LPS może dochodzić do aktywacji kaspazy-11, a następnie uruchomienia inflammasomu NLRP3 (Ryc. 2C). W takim scenariuszu komórki nie ulegają pyroptozie, ale przez dłuższy czas uwalniają interleukinę-1 β , co określano jako hyperaktywację tych komórek [5,33].

Zdolność CD14 do wiązania oxPAPC ma też konsekwencje dla reakcji zapalnej uruchamianej przez LPS. OxPAPC wiążąc się z CD14, powoduje jego endocytozę i zubaża pulę tego białka występującą na powierzchni komórek. W efekcie późniejszej stymulacji takich komórek przez LPS osłabieniu ulegała endosomalna ścieżka sygnałowa receptora TLR4 [5]. Podobny mechanizm zaobserwowano w przypadku pentaacylowanego typu LPS pochodzącego z bakterii *Rhodobacter spheroides*. Badania prowadzone na mysich makrofagach wykazały, że ten typ LPS powoduje endocytozę CD14 zapobiegając w ten sposób jego oddziaływaniu z LPS pochodzącym z *E. coli*, a co za tym idzie upośledzając aktywację endosomalnej ścieżki sygnałowej TLR4 [7].

MECHANIZMY REGULUJĄCE ILOŚĆ CD14 NA POWIERZCHNI MAKROFAGÓW

Wspomniane powyżej badania dobitnie wskazują, że utrzymanie odpowiedniego poziomu białka CD14 w błonie komórkowej jest jednym z kluczowych mechanizmów regulacji odpowiedzi zapalnej makrofagów na LPS. Okazało się, że nawet w komórkach spoczynkowych CD14 podlega endocytozie i proces ten ulega intensyfikacji po związaniu cząsteczki LPS przez CD14. Prowadzi to do znaczących ubytków CD14 w błonie komórkowej, ponieważ po endocytozie

białko to w znaczącej części ulega degradacji lizosomalnej. Zubażeniu powierzchniowej puli CD14 przeciwdziała synteza nowego białka oraz, jak pokazują ostatnie dane, jego recyrkulacja tzn. powrót CD14 na powierzchnię komórki po jego wcześniejszej internalizacji. Zarówno w makrofagach niestymulowanych jak i stymulowanych przez LPS zahamowanie syntezy nowego białka prowadzi do spadku ilości CD14 w błonie komórkowej [7,34]. Pod tym względem CD14 wyraźnie różni się od TLR4, którego poziom na powierzchni makrofagów niestymulowanych nie ulega zmianie, a spada dopiero po stymulacji przez LPS [34].

Niewiele wiadomo o mechanizmach kontrolujących endocytozę CD14. Internalizacja CD14 indukowana przez LPS lub oxPAPC jest niezależna od TLR4, ale w pewnym stopniu zależy od aktywności kinazy Syk i fosfolipazy PLC γ 2 [5,21,24]. Zidentyfikowano też niektóre elementy kontrolujące recyrkulację CD14. W proces ten są zaangażowane białka z rodziny neksyn sortujących SNX1, 2, 6, które uczestniczą w odzyskiwaniu białek z kompartmentu endo-lizosomalnego i przenoszeniu ich do błony komórkowej lub do rejonu *trans* aparatu Golgiego. Wyciszenie ekspresji genów kodujących SNX1 i/lub SNX2, SNX6 w komórkach makrofagopodobnych linii J774 obniżało ilość CD14 w błonie komórkowej i zmniejszało liczbę pęcherzyków zawierających recyrkulujący CD14. Przedłużające się niedobory białek SNX1/2, i tym samym utrzymujące się zaburzenia recyrkulacji CD14, pogłębiały ubytek tego białka w błonie komórkowej i w efekcie skutkowały również obniżeniem całkowitej ilości CD14 w komórkach. Co ciekawe, wyciszenie ekspresji genów kodujących SNX1/2 prowadziło do zwiększenia ilości TLR4 w komórkach. Jednak pomimo tego, aktywacja endosomalnej ścieżki sygnałowej TLR4 była hamowana z powodu obniżonego poziomu CD14 w błonie komórkowej [34].

Dla zapewnienia obecności CD14 na powierzchni komórek mieloidalnych istotne wydają się też być lipidowe składniki tratw błonowych, do których należy sfingomielina. Za syntezę sfingomieliny w błonach komórkowych odpowiadają syntazy sfingomieliny 1 i 2 (SMS1 i SMS2). Enzymy te występują odpowiednio – głównie w aparacie Golgiego i w błonie komórkowej. W komórkach linii J774 z wyciszoną ekspresją genów kodujących SMS1 i/lub SMS2 ilość CD14 była znacząco niższa niż w komórkach kontrolnych. Dodatkowo, w komórkach z wyciszoną ekspresją genu kodującego SMS1 dochodziło do spadku ilości mRNA CD14. Wyniki te pozwalają przypuszczać, że SMS1 wpływa na syntezę *de novo* białka i/lub jego transport, natomiast SMS2 jest zaangażowana w utrzymanie CD14 na powierzchni komórek [35].

sCD14 I PRESEPSYNA

Na osobną uwagę zasługuje sCD14, które co prawda nie jest w stanie uczestniczyć w endosomalnym szlaku sygnałowym receptora TLR4, ale przenosi monomery LPS na kompleks TLR4/MD-2 prowadząc do aktywacji pierwszego szlaku sygnałowego TLR4. Trzeba jednak pamiętać, że sCD14 może również przenosić LPS na lipoproteinę o wysokiej gęstości (HDL) sprzyjając jego detoksyfikacji, tym samym obniżając prozapalny potencjał LPS [21].

Wzrost poziomu sCD14 jest obserwowany zarówno w warunkach ostrych jak i przewlekłych stanów zapalnych i chorobach z nimi związanymi [36]. Mechanizmy, na drodze których sCD14 jest uwalnianie z komórek jak dotąd nie zostały dokładnie opisane. Wykazano, że białko sCD14 może powstawać w sposób zależny i niezależny od jego formy związanej z błoną komórkową (Ryc. 2D). W pierwszym przypadku w czasie syntezy *de novo* cząsteczki CD14 nie są wyposażane w kotwicę GPI i podlegają sekrecji z komórek w formie rozpuszczalnej. Dlatego u osób cierpiących na nocną napadową hemoglobinurię, u których występują defekty w syntezie kotwicy GPI, występuje jedynie sCD14 [37]. W innym scenariuszu sCD14 powstaje z białka zakotwiczonego w błonie komórkowej w wyniku aktywacji szedaz (enzymów katalizujących odcinanie ektodomeny CD14) lub po jego endocytozie/egzocytozie. Nieliczne badania wskazują, że w ten proces mogą być zaangażowane enzymy z grup proteaz (katepsyna D, elastaza, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej MMP-9 i MMP-12) i fosfolipaz (PI-PLC) [38–40].

Zidentyfikowano również niektóre z czynników regulujących uwalnianie sCD14. Powstawanie sCD14 było indukowane przez utlenioną pochodną cholesterolu, 27-hydroksycholesterol, który wpływał zarówno na syntezę nowego białka jak i na aktywność MMP-9 [41]. Natomiast traktowanie makrofagów stymulowanych LPS lowastatyną, inhibitorem syntezy cholesterolu, prowadziło do gromadzenia CD14 związanego z błoną, a hamowało produkcję sCD14 [42].

Warto wspomnieć, że CD14 może być również obecne w płynach ustrojowych w pęcherzykach egzosomalnych uwalnianych z makrofagów. W procesie tym szczególnie istotną rolę odgrywa aktywacja receptora P2X7 przez ATP [43].

Do form rozpuszczalnych CD14 zalicza się również presepsynę (sCD14-ST). Jest ona proteolitycznym odciętym 64-aminokwasowym fragmentem N-końcowej części CD14. Powstawanie presepsyny jest katalizowane przez enzymy związane z fagocytozą i degradacją lizosomalną, takie jak katepsyna D i elastaza [44,45]. Mimo, że fizjologiczna rola takiej skróconej formy sCD14 o masie 13 kDa nie jest znana, to presepsyna jest intensywnie badana w kontekście selektywnych biomarkerów do celów diagnostycznych sepsy [46,47].

ZNACZENIE CD14 W INFEKCYJNYCH I NIEINFEKCYJNYCH STANACH CHOROBYCH

Ze względu na oddziaływanie białka CD14 z różnymi PAMP i udział w aktywacji receptorów TLR znaczenie tego białka w przebiegu chorób infekcyjnych było intensywnie badane z zastosowaniem różnych modeli infekcji bakteryjnych i wirusowych. Paradoksalnie, analizy te nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy udział białka CD14 działa protekcyjnie czy szkodliwie dla gospodarza w przebiegu infekcji. Przykładowo, w modelu zapalenia płuc wywoływanym bakteriami *Streptococcus pneumoniae* i mieloidozie wywoływanej bakteriami *Burkholderia pseudomallei*

obecność CD14 działała szkodliwie prowadząc do wzrostu tych bakterii i zmniejszając przeżywalność zwierząt; natomiast w infekcji wywoływanej bakterią *Haemophilus influenzae* udział CD14 był wymagany do eliminacji patogenów [13]. Bardziej jednoznaczne rezultaty otrzymano w modelach infekcji ogólnoustrojowych, gdzie brak CD14 działał przeciwwzajemnie, choć nie zawsze skutkowało wzrostem przeżywalności zwierząt [13,48]. Niemniej jednak prowadzono badania zmierzające do wykorzystania przeciwciał neutralizujących CD14 w leczeniu sepsy, która według danych WHO z 2017 r. odpowiada za 20% przypadków śmierci na świecie (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>). Jednakże, w świńskim modelu sepsy wywoływanej infekcją *E. coli* szczegółowa analiza organów wykazała, że w odróżnieniu od wątroby, śledziony i nerek, w których przeciwciała neutralizujące CD14 prowadziło do zmniejszenia produkcji cytokin, ta obserwowana w płucach była mniej zależna od udziału CD14 [49]. Powyższe dane wskazują, że znaczenie CD14 w rozwoju reakcji zapalnej wywołanej infekcją zależy prawdopodobnie od typu tkanki, w której doszło do jego rozwoju, poziomu ekspresji genu kodującego CD14, patogenu który ją wywołuje i interakcji białka CD14 z szeregiem różnych receptorów zaangażowanych w odpowiedź zapalną organizmu.

CD14 ma też ważną, chociaż wciąż nie w pełni poznana rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu i rozwoju nieinfekcyjnych chorób cywilizacyjnych. Myszy pozbawione ekspresji genu *Cd14* rozwijały fenotyp Adonisa tzn. posiadały smukłe, „idealne” ciało, a z wiekiem gromadziły mniej tłuszczu niż ich kontrolne odpowiedniki [50]. Zwierzęta pozbawione ekspresji *Cd14* były również mniej podatne na rozwój patofizjologicznych konsekwencji diety wysokotłuszczowej i otyłości, takich jak insulinooporność, powikłania sercowo-naczyniowe i cukrzyca typu 2 [8,13]. Badania epidemiologiczne z udziałem ludzi wskazują na związki pomiędzy poziomem sCD14 w surowicy krwi a otyłością i wrażliwością tkanek na insulinę. Ilość sCD14 w surowicy koreluje z ilością tkanki tłuszczowej u osób zdrowych i znacząco wzrasta w surowicy osób chorobliwie otyłych (do 1,06 µg/ml w porównaniu z 0,7 µg/ml w grupie kontrolnej) [36]. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa osób z chorobą wieńcową, u których występowała również cukrzyca typu 2, produkuje zwiększoną ilość sCD14 w porównaniu z tkanką osób bez cukrzycy [51]. Ten ostatni przykład odzwierciedla fakt, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko rezerwuarem energii, ale posiada też funkcję endokrynną i może sprzyjać rozwojowi stanów zapalnych.

Istnieją też dane wskazujące na związek białka CD14 z patogenezą astmy. Gen *CD14* jest umiejscowiony w ludzkim chromosomie 5q31.1, w rejonie gdzie zidentyfikowano też kilka genów biorących udział w patogenezie astmy. W przypadku genu *CD14* polimorfizm C-159T w rejonie promotora jest wiązany z rozwojem reakcji alergicznych. Zmiana ta powoduje zmniejszenie powinowactwa wiązania inhibitorowego czynnika transkrypcyjnego Sp3 w skutek czego ekspresja *CD14* ulega zwiększeniu [52,53].

Przegląd literatury tematu wskazuje, że określenie relacji przyczynowo-skutkowych pomiędzy funkcjonowaniem białka CD14, a rozwojem chorób cywilizacyjnych na tym

etapie wiedzy nie jest jeszcze możliwe. Jedną z dróg prowadzących do rozwikłania tego problemu wydaje się być lepsze poznane molekularnych mechanizmów determinujących udział tego białka w prozapalnych szlakach sygnałowych zarówno komórek układu odpornościowego jak i komórek spoza tego układu.

PIŚMIENNICTWO


1. Kelley SL, Lukk T, Nair SK, Tapping RI (2013) The crystal structure of human soluble CD14 reveals a bent solenoid with a hydrophobic amino-terminal pocket. *J Immunol* 190: 1304–1311
2. Kim J-I, Lee CJ, Jin MS, Lee C-H, Paik S-G, Lee H, Lee J-O (2005) Crystal structure of CD14 and its implications for lipopolysaccharide signaling. *J Biol Chem* 280: 11347–11351
3. Kinoshita T, Fujita M (2016) Biosynthesis of GPI-anchored proteins: special emphasis on GPI lipid remodeling. *J Lipid Res* 57: 6–24
4. Płóciennikowska A, Hromada-Judycka A, Borzęcka K, Kwiatkowska K (2015) Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci* 72: 557–581
5. Zononi I, Tan Y, Di Gioia M, Springstead JR, Kagan JC (2017) By capturing inflammatory lipids released from dying cells, the receptor CD14 induces inflammasome-dependent phagocyte hyperactivation. *Immunity* 47: 697–709.e3
6. Steimle A, Autenrieth IB, Frick J-S (2016) Structure and function: Lipid A modifications in commensals and pathogens. *International Journal of Medical Microbiology* 306: 290–301
7. Tan Y, Zononi I, Cullen TW, Goodman AL, Kagan JC (2015) Mechanisms of Toll-like Receptor 4 endocytosis reveal a common immune-evasion strategy used by pathogenic and commensal bacteria. *Immunity* 43: 909–922
8. Wu Z, Zhang Z, Lei Z, Lei P (2019) CD14: Biology and role in the pathogenesis of disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 48: 24–31
9. Roedig H, Nastase MV, Wygrecka M, Schaefer L (2019) Breaking down chronic inflammatory diseases: the role of biglycan in promoting a switch between inflammation and autophagy. *FEBS J* 286: 2965–2979
10. Kim O-H, Kang G-H, Hur J, Lee J, Jung Y, Hong I-S, Lee H, Seo S-Y, Lee DH, Lee CS, Lee I-K, Bonner-Weir S, Lee J, Park YJ, Kim H, Shoelson SE, Oh B-C (2022) Externalized phosphatidylinositides on apoptotic cells are eat-me signals recognized by CD14. *Cell Death Differ* 29: 1423–1432
11. Vasudevan SO, Russo AJ, Kumari P, Vanaja SK, Rathinam VA (2022) A TLR4-independent critical role for CD14 in intracellular LPS sensing. *Cell Rep* 39: 110755
12. Na K, Oh B-C, Jung Y (2023) Multifaceted role of CD14 in innate immunity and tissue homeostasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.08.008>
13. Zononi I, Granucci F (2013) Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 3:32
14. Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, Kravchenko VV, Akamatsu Y, Nishijima M, Glauser MP, Tobias PS, Ulevitch RJ (1994) CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity* 1: 509–516
15. Jiang Z, Georgel P, Du X, Shamel L, Sovath S, Mudd S, Huber M, Kalis C, Keck S, Galanos C, Freudenberg M, Beutler B (2005) CD14 is required for MyD88-independent LPS signaling. *Nat Immunol* 6: 565–570
16. Funda DP, Tucková L, Farré MA, Iwase T, Moro I, Tlaskalová-Hogonová H (2001) CD14 is expressed and released as soluble CD14 by human intestinal epithelial cells in vitro: lipopolysaccharide activation of epithelial cells revisited. *Infect Immun* 69: 3772–3781
17. Gangloff SC, Zähringer U, Blondin C, Guenounou M, Silver J, Goyert SM (2005) Influence of CD14 on ligand interactions between lipopolysaccharide and its receptor complex. *J Immunol* 175: 3940–3945
18. Ryu J-K, Kim SJ, Rah S-H, Kang JI, Jung HE, Lee D, Lee HK, Lee J-O, Park BS, Yoon T-Y, Kim HM (2017) Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer. *Immunity* 46: 38–50
19. Fitzgerald KA, Kagan JC (2020) Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell* 180: 1044–1066
20. Tan Y, Kagan JC (2019) Innate Immune signaling organelles display natural and programmable signaling flexibility. *Cell* 177: 384–398.e11
21. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K (2020) TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci* 78: 1233–1261
22. Tanimura N, Saitoh S, Matsumoto F, Akashi-Takamura S, Miyake K (2008) Roles for LPS-dependent interaction and relocation of TLR4 and TRAM in TRIF-signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 368: 94–99
23. Sato S, Sugiyama M, Yamamoto M, Watanabe Y, Kawai T, Takeda K, Akira S (2003) Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN- β (TRIF) associates with TNF receptor-associated factor 6 and TANK-binding kinase 1, and activates two distinct transcription factors, NF- κ B and IFN-regulatory factor-3, in the Toll-like receptor signaling. *J Immunol* 171: 4304–4310
24. Zononi I, Ostuni R, Marek LR, Barresi S, Barbalat R, Barton GM, Granucci F, Kagan JC (2011) CD14 controls the LPS-induced endocytosis of Toll-like receptor 4. *Cell* 147: 868–880
25. Iijima J, Kobayashi S, Kitazume S, Kizuka Y, Fujinawa R, Korekane H, Shibata T, Saitoh S-I, Akashi-Takamura S, Miyake K, Miyoshi E, Taniuchi N (2017) Core fucose is critical for CD14-dependent Toll-like receptor 4 signaling. *Glycobiology* 27: 1006–1015
26. Płóciennikowska A, Zdioruk MI, Traczyk G, Świątkowska A, Kwiatkowska K (2015) LPS-induced clustering of CD14 triggers generation of PI(4,5)P₂. *J Cell Sci* 128: 4096–4111
27. Płóciennikowska A, Hromada-Judycka A, Dembińska J, Roszczenko P, Ciesielska A, Kwiatkowska K (2016) Contribution of CD14 and TLR4 to changes of the PI(4,5)P₂ level in LPS-stimulated cells. *J Leukoc Biol* 100: 1363–1373
28. Chiang C-Y, Veckman V, Limmer K, David M (2012) Phospholipase C γ -2 and intracellular calcium are required for lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 (TLR4) endocytosis and interferon regulatory factor 3 (IRF3) activation. *J Biol Chem* 287: 3704–3709
29. Schappe MS, Sztejn K, Stremaska ME, Mendu SK, Downs TK, Seegren PV, Mahoney MA, Dixit S, Krupa JK, Stipes EJ, Rogers JS, Adamson SE, Leitinger N, Desai BN (2018) Chanzyme TRPM7 mediates the Ca²⁺ influx essential for lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 endocytosis and macrophage activation. *Immunity* 48: 59–74.e5
30. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, Fernandes-Alnemri T, Wu J, Monks BG, Fitzgerald KA, Hornung V, Latz E (2009) Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol* 183: 787–791
31. Shi J, Zhao Y, Wang Y, Gao W, Ding J, Li P, Hu L, Shao F (2014) Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature* 514: 187–192
32. Moretti J, Jia B, Hutchins Z, Roy S, Yip H, Wu J, Shan M, Jaffrey SR, Coers J, Blander JM (2022) Caspase-11 interaction with NLRP3 potentiates the noncanonical activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 23: 705–717
33. Zononi I, Tan Y, Di Gioia M, Broggi A, Ruan J, Shi J, Donado CA, Shao F, Wu H, Springstead JR, Kagan JC (2016) An endogenous caspase-11 ligand elicits interleukin-1 release from living dendritic cells. *Science* 352: 1232–1236
34. Ciesielska A, Krawczyk M, Sas-Nowosielska H, Hromada-Judycka A, Kwiatkowska K (2022) CD14 recycling modulates LPS-induced inflammatory responses of murine macrophages. *Traffic* 23: 310–330
35. Prymas K, Świątkowska A, Traczyk G, Ziemińska E, Dziwulska A, Ciesielska A, Kwiatkowska K (2020) Sphingomyelin synthase activity affects TRIF-dependent signaling of Toll-like receptor 4 in cells stimulated with lipopolysaccharide. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1865: 158549
36. de Courten B, Moreno-Navarrete JM, Lyons J, Soldatos G, de Courten M, Dougherty S, Forbes J, Fernández-Real JM (2016) Contrasting association of circulating sCD14 with insulin sensitivity in non-obese and morbidly obese subjects. *Mol Nutr Food Res* 60: 103–109

37. Bufler P, Stiegler G, Schuchmann M, Hess S, Krüger C, Stelter F, Eckerskorn C, Schütt C, Engelmann H (1995) Soluble lipopolysaccharide receptor (CD14) is released via two different mechanisms from human monocytes and CD14 transfectants. *European Journal of Immunology* 25: 604–610
38. Coyne CP, Howell T, Smodlaka H, Willetto C, Fenwick BW, Cheney E (2002) Alterations in membrane-associated CD14 expression and the simultaneous liberation of soluble CD14 fragment in adherent macrophages mediated by a leukocyte carboxyl/aspartate protease. *J Endotoxin Res* 8: 273–283
39. Lévêque M, Jeune KS-L, Jouneau S, Moulis S, Desrues B, Belleguic C, Brinchault G, Le Trionnaire S, Gangneux J-P, Dimanche-Boitrel M-T, Martin-Chouly C (2017) Soluble CD14 acts as a DAMP in human macrophages: origin and involvement in inflammatory cytokine/chemokine production. *FASEB J* 31: 1891–1902
40. Senft AP, Korfhagen TR, Whitsett JA, Shapiro SD, LeVine AM (2005) Surfactant protein-D regulates soluble CD14 through matrix metalloproteinase-12. *J Immunol* 174: 4953–4959
41. Kim S-M, Kim B-Y, Eo S-K, Kim C-D, Kim K (2015) 27-Hydroxycholesterol up-regulates CD14 and predisposes monocytic cells to superproduction of CCL2 in response to lipopolysaccharide. *Biochim Biophys Acta* 1852: 442–450
42. Frey T, De Maio A (2007) Increased expression of CD14 in macrophages after inhibition of the cholesterol biosynthetic pathway by lovastatin. *Mol Med* 13: 592–604
43. Alarcón-Vila C, Baroja-Mazo A, de Torre-Minguela C, Martínez CM, Martínez-García JJ, Martínez-Banaclocha H, García-Palenciano C, Pelegri P (2020) CD14 release induced by P2X7 receptor restricts inflammation and increases survival during sepsis. *Elife* 9: e60849
44. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A, Yamashita K (2015) Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother* 21: 564–569
45. Takahashi G, Hoshikawa K, Suzuki R, Sato K, Hoshi S, Yoshinao D, Shirakawa K (2022) Development of a newly immunoassay specific for mouse presepsin (sCD14-ST). *Sci Rep* 12: 21724
46. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S (2013) Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 17: R244
47. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De Masi S, Dani C (2022) Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 176: 750–758
48. Ebong SJ, Goyert SM, Nemzek JA, Kim J, Bolgos GL, Remick DG (2001) Critical role of CD14 for production of proinflammatory cytokines and cytokine inhibitors during sepsis with failure to alter morbidity or mortality. *Infect Immun* 69: 2099–2106
49. Thorgersen EB, Pischke SE, Barratt-Due A, Fure H, Lindstad JK, Pharo A, Hellerud BC, Mollnes TE (2013) Systemic CD14 inhibition attenuates organ inflammation in porcine *Escherichia coli* sepsis. *Infect Immun* 81: 3173–3181
50. Johnson GB, Riggs BL, Platt JL (2004) A genetic basis for the “Adonis” phenotype of low adiposity and strong bones. *FASEB J* 18: 1282–1284
51. Greulich S, Maxhera B, Vandenplas G, de Wiza DH, Smiris K, Mueller H, Heinrichs J, Blumensatt M, Cuvelier C, Akhyari P, Ruige JB, Ouwens DM, Eckel J (2012) Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 126: 2324–2334
52. LeVan TD, Bloom JW, Bailey TJ, Karp CL, Halonen M, Martinez FD, Vercelli D (2001) A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity. *J Immunol* 167: 5838–5844
53. Kamel MA, Selim ES, Tantawy EA, Elgendy A, Abdulmageed A, Anis RH (2023) Association of serum CD14 level and functional polymorphism C-159T in the promoter region of CD14 gene with allergic rhinitis. *Clin Exp Med*. doi.org/10.1007/s10238-023-01097-y

CD14 protein as a modulator of the inflammatory response

Anna Ciesielska , Ichrak Ben Amor, Katarzyna Kwiatkowska

Laboratory of Molecular Membrane Biology, Nencki Institute of Experimental Biology PAS, 3 Pasteur St., 02-093 Warsaw, Poland

corresponding author: a.ciesielska@nencki.edu.pl

Key words:

ABSTRACT

CD14 is one of the key proteins involved in the activation of the inflammatory response of immune cells. CD14 binds bacterial lipopolysaccharide (LPS) and transfers its molecules to the complex of Toll-like receptor 4 (TLR4) and MD-2 protein, which in turn triggers pro-inflammatory signaling pathways necessary to combat infection. CD14 determines the final shape of the pro-inflammatory reaction of cells to LPS, serving as a transporter of this endotoxin and also as a regulator of TLR4 activity. In addition, CD14 transports other molecules of microbial or endogenous origin to their target receptors/proteins, participating in the activation of pro-inflammatory signaling pathways triggered by the presence of pathogens, as well as tissue damage. Currently, more attention is paid to the role of the CD14 protein in the development of non-infectious diseases such as autoimmune diseases, metabolic diseases and cardiovascular diseases.

