

Role of Kupffer-cells in
the regulation of hepatic
inflammatory and metabolic
processes

Literature review

Mátis Gábor*
Hatala Patrícia
Kulcsár Anna
Kulcsárné Petrilla Janka
Neogrády Zsuzsanna

G. Mátis*
P. Hatala
A. Kulcsár
P. J. Kulcsárné
Zs. Neogrády

SZIE ÁOTK Élettani és
Biokémiai Tanszék
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: Matis.Gabor@aotk.szie.hu

A Kupffer-sejtek szerepe a máj gyulladásos és metabolikus folyamatainak szabályozásában

Irodalmi áttekintés

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi áttekintésükben bemutatják, milyen szerepet töltenek be a Kupffer-sejtek – mint a májban található rezidens makrofágok – a gyulladásos válaszreakció és az anyagcsere-folyamatok szabályozásában. Állatorvosi szempontból is nagy jelentőségű, hogy a Gram-negatív baktériumok által kiváltott bélgyulladások során felszívódó lipopoliszacharid (LPS) típusú endotoxinok a Kupffer-sejtek közvetítésével okoznak gyulladást a májban. A Kupffer-sejtek sejtfelszíni receptorai az LPS-t megkötve aktiválódnak, ami különféle citokinek, eikozanoidok és kemokinek fokozott termelésével jár, így ezen mediátor molekulák közvetítésével a gyulladásos válasz összetett szabályozásáért felelősek. A szerzők rámutatnak, hogy újabb irodalmi adatok szerint a Kupffer-sejtek működését jelentősen befolyásolják a lipidforgalom zavarai, ugyanakkor maguk a Kupffer-sejtek is fontos szerepet töltenek be a különféle oktanú zsíros májel-fajulások körfejlődésében. Továbbá részben a Kupffer-sejtek felelősek a májban a metabolikus folyamatok összehangolt irányításáért, így elsősorban az inzulin-érzékenység, ezáltal a glükózforgalom, valamint a lipidanyagcsere gyulladás-függő szabályozásáért.

SUMMARY

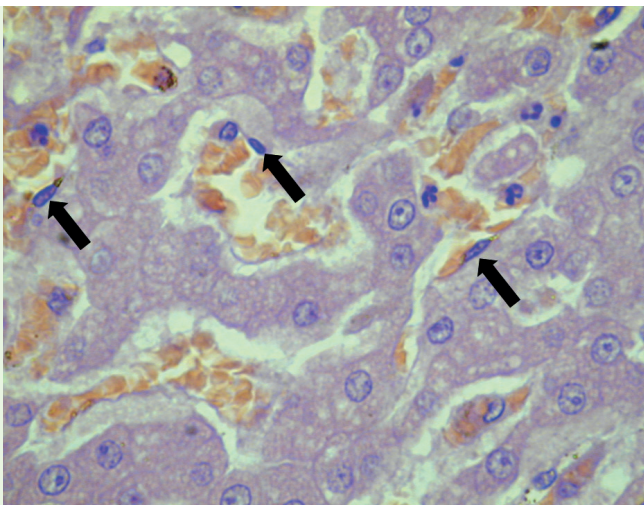
Based on literature data, the authors present the central role of Kupffer cells as resident liver macrophages in the regulation of hepatic inflammatory response and metabolic processes. Lipopolysaccharide (LPS) type endotoxins originated from Gram negative bacteria causing enteric infections, may trigger inflammation in the liver via the mediation of Kupffer cells, which is of special importance in the veterinary medicine, as well. Kupffer cells are being activated by binding LPS to cell surface receptors, stimulating pro-inflammatory cytokine, eicosanoid and chemokine production, thus regulating the systemic immune response. The authors showed that according to recent studies, the function of Kupffer cells could be affected by alterations of lipid homeostasis, and Kupffer cells are playing pivotal role in the pathogenesis of hepatic lipodosis. Furthermore, Kupffer cells are highly involved in the complex regulation of metabolic processes, being potent effectors of insulin sensitivity, carbohydrate and lipid metabolism as key cells in immunometabolic interactions.

ÉLETTAN

Állat-egészségügyi szempontból különösen fontos az enterális eredetű kórokozók, elsősorban baktériumok okozta fertőzések és gyulladásos folyamatok elleni védekezés hatékonyságának növelése az anyagcsere-folyamatok egyidejű élettani alkalmazkodása mellett. Mivel a Kupffer-sejtek elsődleges szerepet játszanak be a bélből a májba jutó kórokozók elpusztításában és a megfelelő immunválasz kialakításában, gyulladásos és anyagcsere-folyamatokban betöltött szerepük tanulmányozása állatorvosi szempontból is nagy jelentőségű.

A Kupffer-sejtek képezik az MPS-rendszer legnagyobb részét: a szöveti makrofágok 80-90%-át

Fő feladatuk a portális keringéssel a májba jutó idegen anyagok felismerése és eltávolítása, továbbá a megfelelő gyulladásos reakció, ill. immunválasz beindítása



ÁBRA. Nagy nagyítású felvétel kutya májáról
A nyilak a Kupffer-sejtekre mutatnak
(DR. JAKAB CSABA felvétele)
H.-E., 400×

FIGURE. High magnification picture on canine liver
The arrows point at Kupffer cells
(Photo taken by DR. JAKAB CSABA)

A máj sinusoidjaiban található makrofágok, a Kupffer-sejtek képezik a mononukleáris fagocita rendszer (mononuclear phagocyte system – MPS) sejtjeinek legnagyobb populációját, ugyanis a szervezetben található szöveti makrofágok mintegy 80–90%-a Kupffer-sejt (7). A májsejtekhez és a májban található egyéb, nem parenchymalis sejtípusokhoz viszonyított arányuk is jelentős, élettani körülmények között a máj sejtjeinek 10–15%-át teszik ki (50, 51). Az MPS-rendszer tagjaként fő funkciójuk a portális keringéssel a májba jutó idegen anyagok felismerése és eltávolítása, továbbá a megfelelő gyulladásos reakció, ill. immunválasz beindítása (45). Mivel anatómiai helyzetüknél fogva először találkoznak a gyomor-bélrendszerből felszívódó idegen anyagokkal, a teljes hepatikus és szisztémás válaszreakció elindítóinak és fő szabályozó sejtjeinek tekinthetők. Emellett számos, kóros folyamatra utaló endogén molekuláris jel hatására is aktiválódnak, így központi szerepet töltenek be az anyagcsere-folyamatok szabályozásában és a homeosztázis fenntartásában is (5). Az exogén vagy endogén hatásra aktiválódó Kupffer-sejtek számos, egymással összefüggő és jól szabályozott folyamat révén vesznek részt a kórokok eltávolításában (8, 11, 40). Legfontosabb szerepük, hogy különféle gyulladásos mediátorokat, így citokineket és eikozanoidokat termelnek, valamint kemokinjek révén elősegítik az immunrendszer keringésben lévő sejtjes elemeinek májba történő migrációját. Fagocitáló és antigénprezentáló MPS-sejtekként bekebelezik a kórokozókat és az egyéb, testidegen vagy kórosan módosult saját molekulákat, majd az antigének sejtfelszíni bemutatásával gyorsítják a celluláris és humorális immunválasz kialakulását.

A Kupffer-sejtek jelentős szerepet töltenek be továbbá az anyagcsere-folyamatok, elsősorban az inzulin-homeosztázis és a lipidanyagcsere – gyulladásos válaszreakcióval összehangolt – szabályozásában (5). Emellett a xenobiotikum-biotranszformáció I. fázisú reakcióiban központi szerepű mikroszomális citokróm P450 (CYP) enzimrendszer, ill. a II. fázisú reakciók közé tartozó konjugációs folyamatok működését is alapvetően befolyásolják (47).

A Kupffer-sejtek jelentős szerepet töltenek be továbbá az anyagcsere-folyamatok, elsősorban az inzulin-homeosztázis és a lipidanyagcsere – gyulladásos válaszreakcióval összehangolt – szabályozásában (5). Emellett a xenobiotikum-biotranszformáció I. fázisú reakcióiban központi szerepű mikroszomális citokróm P450 (CYP) enzimrendszer, ill. a II. fázisú reakciók közé tartozó konjugációs folyamatok működését is alapvetően befolyásolják (47).

A KUPFFER-SEJTEK SZEREPE A GYULLADÁSOS FOLYAMATOK ÉS AZ IMMUNVÁLASZ KIALAKULÁSÁBAN

A gyomor-bélcsatornán átjutó, és a portális keringéssel a májba érkező kórokozók, azok egyes alkotóelemei, toxikus anyagcsere-termékek és egyéb testidegen anyagok egyaránt gyulladásos válaszreakciót válthatnak ki a májban. Ennek kialakításához a Kupffer-sejtek elsőként felismerik az idegen, ill. kóros molekuláris

TLR-receptorokkal felismerik a kórokozó által bejutó vagy belső, sérülés nyomán keletkező molekuláris mintázatokat

mintázatokat, elsősorban lipideket, fehérjéket vagy nukleinsavakat. A kórokozó mikroorganizmusok sejt felszínén található ilyen mintákat patogén-asszociált molekuláris mintázatoknak (pathogen associated molecular pattern – PAMP) nevezzük (17, 41), amelyek közül az egyik legfontosabb csoportot a Gram-negatív baktériumok sejt falában található lipopoliszacharid (LPS) típusú endotoxinok alkotják. Ezek enterális fertőzések, bakteriális bélgyulladások során különösen nagy mennyiségben szívódnak fel, amit elősegít, hogy LPS hatására a bél fal barrier-funkciója sérül, ezáltal átteresztővé válik számos nagyméretű molekula számára (39). A PAMP szerkezeti elemek közé tartoznak továbbá pl. a gombákban megtalálható mannánszármarazékok és a virális nukleinsavak (pl. duplaszálú RNS), amelyek ugyancsak aktiválják a Kupffer-sejteket. Ehhez hasonlóan a kóros állapotba került, így a sérült, apoptotizáló vagy daganatos transzformált testi sejtek is bocsátanak ki különféle jeleket, amelyeket sérülés-asszociált molekuláris mintázatoknak (damage associated molecular pattern – DAMP) vagy alarminoknak nevezünk (6). Ilyen molekulák például a hősokkfehérjék, az extracelluláris mátrix egyes proteolitikus bontási termékei, valamint a nem fehérje természetű DAMP-ok közé tartozó hűgsav (6).

A PAMP- és DAMP-molekulák a Kupffer-sejtek különféle sejt felszíni receptoraihoz kapcsolódnak, amelyek közül a Toll-like receptorok (TLR) családja a legfontosabb (32, 41). Az állatorvosi klinikai szempontból is jelentős szerepű LPS típusú endotoxinokat a TLR-4 receptorok ismerik fel (32, 41). Az idegen anyag és a TLR kapcsolódása intracelluláris jelátviteli utakat indít el, amelyek hatására fokozódik a különféle gyulladásos mediátorok termelődése, valamint a TLR-expresszió növekedése is megfigyelhető (3, 9, 19).

Az aktivált Kupffer-sejtek gyulladásos és egyéb mediátor anyagok széles körét termelik és választják ki

A TLR ligandkötése révén aktivált Kupffer-sejtek elkezdik az LPS bekebelezését, ezzel mérsékelve az LPS által a májsejtekre gyakorolt káros hatásokat a gyulladás kezdeti szakaszán (18). Különösen fontos, hogy ezzel egyidejűleg – elsősorban az NF κ B (nuclear factor kappa B) magreceptor közvetítette útvonal aktivációján keresztül – a Kupffer-sejtek mediátor anyagok széles körét termelik és adják le az extracelluláris térbe, ezáltal aktiválva számos további sejt típust, elsősorban a májsejteket (4, 9, 12). A termelt mediátorok közé tartoznak a citokinek, kemokinek, valamint eikozanoidok, proteolitikus enzimek, reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species – ROS) és a nitrogén-monoxid egyaránt. A gyulladásos citokinek közül kiemelkedő szerepet töltenek be az interleukinok (IL), elsősorban az IL-1, IL-2, IL-6 és IL-8, valamint a tumor necrosis faktor alfa (TNF- α) (15, 37). Ezek a sejtek közötti kommunikáció fontos elemei, amelyek hozzájárulnak a generalizált válasz kialakulásához, hiszen a szisztémás keringésbe jutva a szervezet egészében gyulladásos folyamatokat indítanak be (10). Előnyös hatásaik mellett azonban – elhúzódó gyulladásos reakció esetén – a mediátor molekulák, így például a TNF- α vagy az IL-6, jelentős szerepet tölthetnek be a májsejtek és endothelsejtek károsodásában (35, 48). A májgyulladás számos formájában igazolták a Kupffer-sejtek aktív szerepét a betegség kórfejlődésében, ill. a májkárosodás kialakulásában (2).

A termelt mediátorok hatására a májsejtekben az akut fázis-fehérjék termelése kerül előtérbe

A Kupffer-sejtek által termelt gyulladásos mediátorok hatására – a gyulladás kezdeti szakaszában, az ún. akut fázis-reakció során – a májsejtek fehérjeszintézis-aktivitása is megváltozik, az akut fázis-fehérjék (mint a komplement-fehérjék, alvadási fehérjék, C-reaktív fehérje, szérum amiloid A) szintézise kerül előtérbe. Ennek következtében az ún. negatív akut fázis-fehérjék – amelyek nem vesznek részt a gyulladásos válaszreakcióban (pl. albumin) – termelődésének mértéke jelentősen csökken, így a vérben lévő plazmafehérjék aránya számottevően megváltozik. Az akut fázis-fehérjék csökkentik a szövetsérülés mértékét, fontos szerepük van a sérült szövetek regenerálásában, valamint részt vesznek a gyulladásos védekezési mechanizmusokban. Az akut fázis-reakció során a központi idegrendszer megnöveli a mellékvesekéreg glükokortikoid-termelését, ami pedig a májsejtekben fokozza az akut fázis-fehérjék IL-1 és TNF- α által mediált

A Kupffer-sejtek elősegítik a véráramból számos egyéb immunsejt májba jutását

Túlzott vagy elégtelen működésük fokozza a májkárosodás kialakulásának valószínűségét

A Kupffer-sejtek részt vesznek a lipidanyagcsere szabályozásában is

szintézisét. Ezzel egy időben negatív visszacsatolási mechanizmusként a glükokortikoidok a makrofágokban, így a Kupffer-sejtekben is csökkentik egyes gyulladásos citokinek, például az IL-1 szintézisének mértékét.

A kemokinek termelésével és sejtfelszíni adhezív molekulák fokozott expressziójával a Kupffer-sejtek elősegítik továbbá a véráramból számos egyéb immunsejt, így elsősorban a neutrophil granulocyták, természetes ölő- (natural killer – NK) sejtek és nem szöveti makrofágok májba jutását. Különösen jelentős a máj neutrophil granulocytákkal való beszűrődésében betöltött szerepük, ami hozzájárul a kórokozók hatékony eliminálásához, ugyanakkor mikrotályogok kialakulását okozhatja (13, 35).

A Kupffer-sejtek – más makrofágokkal és egyéb fagocitákkal közösen – bekebelezik és számos aerob, ill. anaerob anyagcsere-útvonalon keresztül lebontják az exogén vagy endogén anyagokat, így a kórokozókat, azok sejtalkotóit, maradványait és az apoptotikus sejteket egyaránt (35). Antigénprezentáló sejtekként hozzájárulnak a szerzett immunitás kialakulásához, elsősorban a citotoxikus és szabályozó szerepű T-lymphocyták aktivációja révén. Mindezen hatások révén a Kupffer-sejtek, mint a kóroki tényezőket elsőként felismerő és a kialakuló válaszreakciót elsődlegesen szabályozó sejtek, nélkülözhetetlenek a máj élet-tani viszonyainak helyreállításában. Elégtelen működésük vagy túlzott aktivációjuk azonban egyaránt fokozza a májkárosodás kialakulásának valószínűségét, továbbá káros lehet a szervezet egésze szempontjából is (5).

A KUPFFER-SEJTEK SZEREPE A LIPIDANYAGCSERE SZABÁLYOZÁSÁBAN

A Kupffer-sejtek működését jelentősen befolyásolja a szervezet lipidhomeosztázisa és a májsejtek lipidtartalma, ill. maguk a Kupffer-sejtek is részt vesznek a lipidforgalom szabályozásában. Különböző eredetű zsíros májelfajulások esetén komoly közvetítő szerepet töltenek be az elváltozások kialakulásában, összehangolva a zsíryanycsere folyamatait a gyulladásos válasz létrejöttével (5). A zsírral telt, megnagyobbodott májsejtek hatására romlik a sinusoidok perfúziója, ami megnehezíti az immunválasz során a fehérvérsejtek májba történő vándorlását, ugyanakkor aktiválja a májban található Kupffer-sejteket (14).

A sinusoidális vér megemelkedett szabadzsírsav-koncentrációja számos jelátviteli út működését befolyásolja, elsősorban a TLR-4-receptoron keresztül hatva (26). A telített zsírsavak aktiválják a TLR-4 által szabályozott jelátviteli útvonalat, míg a többszörösen telítetlen zsírsavak gátolják a gyulladásos kaszkád működését (25, 44). A telített zsírsavak arányának növekedésével a Kupffer-sejtek gyulladásos citokintermelése fokozódik, valamint a máj inzulinérzékenysége csökkenhet, inzulinrezisztencia alakulhat ki (23). A lipidanyagcsere kóros változásai révén jelentősen megváltozhat a biológiai membránban található foszfolipidek zsírsavösszetétele is, ami károsan befolyásolhatja a lipidraftok (a sejtthártya funkcionális morfológiai egységei) szerkezetét és működését, ill. a sejt felszíni antigénstruktúrák és receptorok felépítését (26). A zsírosan elfajult májsejteket a Kupffer-sejtek ezen mechanizmusok miatt idegennek ismerhetik fel, ami kóros immunreakciót válthat ki (28). Kimutatták, hogy a koleszterinnek is lényeges szerepe van a májelzsírosodással járó, Kupffer-sejtek által közvetített gyulladás kialakulásában, de ennek mechanizmusa még nem pontosan tisztázott (52).

A máj sejtjeinek anyagcseréjét alapvetően befolyásolja a PPAR- (peroxisome proliferator-activated receptor) magreceptorok kifejeződése és aktivációja, amelyek transzkripciós szinten szabályozzák az anyagcsere komplex működését (30, 46). A PPAR δ specifikusan a Kupffer-sejtekben található, és – a parenchymalis sejtekben található PPAR γ -val közösen – jelentősen hozzájárul az inzulinérzé-

kenység fokozásához és a sejtekben történő triglicerid-felhalmozódás megakadályozásához (22, 36). Emellett a PPAR-jelpálya a gyulladással járó válasz kialakításában is kulcsszerepű, hiszen hozzájárul a makrofágok ún. alternatív, IL-4 és IL-13 közvetítette aktivációjához (49). A PPAR δ jelátviteli útját azonban nagyban befolyásolja a különböző szabad zsírsavak jelenléte, így lipidforgalmi zavarok esetén a Kupffer-sejtek ezen útvonal hiányos működése révén is szerepet játszhatnak a májelzsírosodás kialakulásában (36).

A zsírszövet által termelt adipokinek is hozzájárulhatnak a Kupffer-sejtek anyagcserehatásainak kialakulásához. Igazolták, hogy a leptin gyulladást okozó hatást fejt ki mind a Kupffer-sejtekben, mind az Ito-féle csillagsejtekben (1, 21, 43), míg a rezisztin serkenti a zsírraktározást a makrofágokban (27), a mesenterialis zsírszövet által termelt viszfatin pedig fokozza a TNF- α és az IL-6 termelését a monocytákban (34). Ez utóbbi két adipokin Kupffer-sejtekre gyakorolt – a keringő makrofágok esetében leírtakhoz feltételezhetően hasonló – hatása azonban még nem teljesen tisztázott (5).

A zsírszövet által termelt adipokinek is hozzájárulhatnak a Kupffer-sejtek anyagcserehatásainak kialakulásához

A KUPFFER-SEJTEK SZEREPE A PORFIRIN-ANYAGCSERÉBEN ÉS A GYÓGYSZER-METABOLIZMUSBAN

A Kupffer-sejtek – a lép rezidens makrofágjaival közösen – központi szerepet töltenek be a porfirinvázis vegyületek, így a hemoglobin bontásában a hemoxigenáz-1 (HO-1) enzim működése révén, amely a hemet két lépésben biliverdinné alakítja, majd abból a biliverdin-reduktáz hatására bilirubin alakul ki (30). A HO-1 katalizálta reakcióban szén-monoxid szabadul fel, amely a máj és az epeutak működésének fontos szabályozója (35). A HO-1 az indukálható enzimek közé tartozik, expressziója jelentősen emelkedik különféle stresszorok, így gyulladással járó citokinek, hyperthermia és egyes nehézfémek hatására (16, 20). Leírták, hogy a májon végzett sebészeti beavatkozásokat gyakran kísérő ischaemia, majd az azt követő reperfüzió aktiválja a Kupffer-sejteket, egyúttal fokozva bennük a HO-1 enzim kifejeződését, ami különösen gyors hembontáshoz és fokozott bilirubin-termeléshez vezet (35).

Az LPS által kiváltott szisztémás gyulladással járó folyamatok során jelentősen csökken a máj méregtelenítő tevékenységében kulcsfontosságú mikroszomális CYP-enzimek génexpressziója, ill. aktivitása (33, 39, 42). A Kupffer-sejteknek ebben is központi szabályozó szerepük van, hiszen elsősorban az általuk termelt gyulladással járó citokinek gyakorolnak gátló hatást a májban található CYP-enzimre (47). A CYP-enzimcsalád tagjainak fő feladata (a szteroid-anyagcsere egyes reakcióinak katalizálása mellett) a májba jutó testidegen anyagok, gyógyszerek, toxinok – leggyakrabban redoxreakciókkal való – átalakítása az I. fázisú reakciók során, ezáltal előkészítve azokat a későbbi konjugációra (II. fázisú reakciók), majd főként az epével vagy a vizelettel való ürítésre (31, 39). Így a különféle hepatikus és szisztémás gyulladással járó folyamatok során megfigyelhető, Kupffer-sejtek által közvetített CYP-szuppresszió jelentősen megváltoztathatja a terápiás célból alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikáját. Ez a CYP-enzimek aktivitásának csökkenése miatt elhúzódó gyógyszerlebontással és -ürüléssel, valamint ennek következtében a mellékhatások fokozott kockázatával és – élelmiszer-termelő állatok esetén – az élelmiszer-egészségügyi várakozási idő megnyúlásával járhat.

A Kupffer-sejtek által termelt citokinek a xenobiotikum-anyagcsere II. fázisú reakcióiban és a bilirubinforgalomban egyaránt részt vevő konjugáló enzimet, az UDP-glükuronil-transzferázt is gátolhatják, amely révén a glükuronsavas konjugációban részt vevő molekulák ürítése akadályozott (47). Ez tovább lassíthatja egyes gyógyszerek eliminációját, növelve a már említett farmakoterápiás és élelmiszer-biztonsági jellegű problémák veszélyét.

A Kupffer-sejtek központi szerepet töltenek be a porfirinvázis vegyületek, így a hemoglobin bontásában

A Kupffer-sejtek májbeli és szisztémás gyulladással járó folyamatok során csökkentik a gyógyszerek lebontásában részt vevő CYP-enzimcsalád aktivitását

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalmi áttekintés a SZIE ÁOTK KK-UK 15279. sz. kutatókari támogatással indított új kutatási téma, valamint az OTKA NN 114033. sz. kutatómunka keretében készült.

IRODALOM

- ALEFFI, S. – PETRAI, I. et al.: Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *J. Hepatol.*, 2005. 42. 1339–1348.
- ARAI, M. – MOCHIDA, S. et al.: Sinusoidal endothelial cell damage by activated macrophages in rat liver necrosis. *Gastroenterology*, 1993. 104. 1466–1471.
- ARCE, C. – RAMIREZ-BOO, M. et al.: Innate immune activation of swine intestinal epithelial cell lines (IPEC-J2 and IPI-2I) in response to LPS from *Salmonella typhimurium*. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2010. 33. 161–174.
- BACKHED, F. – NORMARK, E. K. et al.: Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microb. Infect.*, 2003. 5. 1057–1063.
- BAFFY, GY.: Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: The emerging view. *J. Hepatol.*, 2009. 51. 212–223.
- BIANCHI, M. E.: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.*, 2007. 81. 1–5.
- BOUWENS, L. – BAEKELAND, M. et al.: Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of Kupffer cells in normal rat liver. *J. Hepatol.*, 1986. 6. 718–722.
- BURGIO, V. L. – BALLARDINI, G. et al.: Expression of co-stimulatory molecules by Kupffer cells in chronic hepatitis of hepatitis C virus etiology. *J. Hepatol.*, 1998. 27. 1600–1606.
- BURKEY, T. E. – SKJOLAAS, K. A. et al.: Expression of Toll-like receptors, interleukin 8, macrophage migration inhibitory factor, and osteopontin in tissues from pigs challenged with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium or serovar Choleraesuis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2007. 115. 309–319.
- CARRICO, C. J.: The elusive pathophysiology of the multiple organ failure syndrome. *Ann. Surg.*, 1993. 218. 109–110.
- DECKER, K.: Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur. J. Biochem.*, 1990. 192. 245–261.
- DIDIERLAURENT, A. – SIRARD, J. C. et al.: How the gut senses its content. *Cell. Microbiol.*, 2002. 4. 61–72.
- EBE, Y. – HASEGAWA, G. et al.: The role of Kupffer cells and regulation of neutrophil migration into the liver by macrophage inflammatory protein-2 in primary listeriosis in mice. *Pathol. Int.*, 1999. 49. 519–532.
- FARRELL, G. C. – TEOH, N. C. – MCCUSKEY, R. S.: Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat. Rec.*, 2008. 291. 684–692.
- FEUERSTEIN, G. Z. – LIU, T. – BARONE, F. C.: Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor- α . *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 1994. 6. 341–360.
- FINKEL, T.: Oxidant signals and oxidative stress. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2003. 15. 247–254.
- GAO, B. – JEONG, W. I. – TIAN, Z.: Liver: an organ with predominant innate immunity. *J. Hepatol.*, 2008. 47. 729–736.
- GEHRING, S. – DICKSON, E. M. et al.: Kupffer cells abrogate cholestatic liver injury in mice. *Gastroenterology*, 2006. 130. 810–822.
- HANSON, P. J. – MORAN, A. P. – BUTLER, K.: Paracellular permeability is increased by basal lipopolysaccharide in a primary culture of colonic epithelial cells; an effect prevented by an activator of Toll-like receptor-2. *Innate Immun.*, 2011. 17. 269–282.
- HUANG, H. – PARK, P. H. et al.: Mechanisms for the anti-inflammatory effects of adiponectin in macrophages. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008. 23. S50–S53.
- IKEJIMA, K. – OKUMURA, K. et al.: Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007. 22. S87–S92.
- KANG, K. – REILLY, S. M. et al.: Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell. Metab.*, 2008. 7. 485–495.
- KIM, J. K.: Fat uses a TOLL-road to connect inflammation and diabetes. *Cell. Metab.*, 2006. 4. 417–419.
- KUGA, S. – OTSUKA, T. et al.: Suppression of superoxide anion production by interleukin-10 is accompanied by a down regulation of the genes for subunit proteins of NADPH oxidase. *Exp. Hematol.*, 1996. 24. 151–157.
- LEE, J. Y. – YE, J. et al.: Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 2003. 278. 37041–37051.
- LEE, J. Y. – HWANG, D. H.: The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Mol. Cells.*, 2006. 21. 174–185.
- LEE, T. S. – LIN, C. Y. et al.: Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages. *Life Sci.*, 2009. 84. 97–104.
- MAHER, J. J. – LEON, P. – RYAN, J. C.: Beyond insulin resistance: innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.*, 2008. 48. 670–678.
- MAINES, M. D.: Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. *FASEB J.*, 1988. 2. 2557–2568.
- MANGELSDORF, D. J. – THUMMEL, C. et al.: The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1995. 83. 835–839.
- MÁTIS G. – CSIKÓ GY. – JEMNITZ K. – VERES ZS. – FÉBEL H. – KULCSÁR A. – PETRILLA J. – NEOGRÁDY ZS.: A takarmányba kevert butirát citokróm P450 enzimekre gyakorolt hatásának vizsgálata patkány-májban. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2013. 135. 109–116.
- MEDZHITOV, R.: Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2001. 1. 135–145.
- MORGAN, E. T.: Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab. Rev.*, 1997. 29. 1129–1188.
- MOSCHEN, A. R. – KASER, A. et al.: Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.*, 2007. 178. 1748–1758.
- NAITO, M. – HASEGAWA, G. et al.: Differentiation and function of Kupffer cells. *Med. Electron. Microsc.*, 2004. 37. 16–28.

36. ODEGAARD, J. I. – RICARDO-GONZALEZ, R. R. et al.: Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell. Metab.*, 2008. 7. 496–507.
37. OGLE, C. K. – GUO, X. L. et al.: The gut as a source of inflammatory cytokines after stimulation with endotoxin. *Eur. J. Surg.*, 1997. 163. 45–51.
38. PARK, P. H. – HUANG, H. et al.: Suppression of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor- α production by adiponectin is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 2008. 283. 26850–26858.
39. PÁSZTI-GERE, E. – MÁTIS, G. – FARKAS, O. – KULCSÁR, A. – PALÓCZ, O. – CSIKÓ, Gy. – NEOGRÁDY, Zs. – GÁLFI, P.: The effects of intestinal LPS exposure on inflammatory responses in a porcine enterohepatic co-culture system. *Inflammation*, 2014. 37. 247–260.
40. RACANELLI, V. – REHERMANN, B.: The liver as an immunological organ. *J. Hepatol.*, 2006. 43. S54–S62.
41. SEKI, E. – BRENNER, D. A.: Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *J. Hepatol.*, 2008. 48. 322–335.
42. SEWER, M. B. – KOOP, D. R. – MORGAN, E. T.: Differential inductive and suppressive effects of endotoxin and particulate irritants on hepatic and renal cytochrome-P450 expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997. 280. 1445–1454.
43. SHEN, J. – SAKAIDA, I. et al.: Leptin enhances TNF- α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci.*, 2005. 77. 1502–1515.
44. SHI, H. – KOKOEVA, M. V. et al.: TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006. 116. 3015–3025.
45. SMEDSRÖD, B. – DE BLESER, P. J. et al.: Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut*, 1994. 35. 1509–1516.
46. SUGDEN, M. C. – HOLNESS, M. J.: Role of nuclear receptors in the modulation of insulin secretion in lipid-induced insulin resistance. *Biochem. Soc. Trans.*, 2008. 36. 891–900.
47. SUNMAN, J. A. – HAWKE, R. L. et al.: Kupffer cell mediated IL-2 suppression of CYP3A activity in human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*, 2004. 32. 359–363.
48. VAN BOSSUYT, H. – WISSE, E.: Cultured Kupffer cells, isolated from human and rat liver biopsies, ingest endotoxin. *J. Hepatol.*, 1988. 7. 45–56.
49. VATS, D. – MUKUNDAN, L. et al.: Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell. Metab.*, 2006. 4. 13–24.
50. WISSE, E.: Kupffer cell reactions in rat liver under various conditions as observed in the electron microscope. *J. Ultrastruct. Res.*, 1974. 46. 499–520.
51. WISSE, E.: Observations on the fine structure and peroxidase cytochemistry of normal rat liver Kupffer cells. *J. Ultrastruct. Res.*, 1974. 46. 393–426.
52. WOUTERS, K. – VAN GORP, P. J. et al.: Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.*, 2008. 48. 474–486.

Közlésre érkező: 2015. ápr. 14.