

Różnorodne aspekty aktywności biologicznej IL-1. II. IL-1 β w stanach chorobowych a OUN

Various aspects of IL-1 biological activity. II. IL-1 β in diseases and the Central Nervous System

Marek Wieczorek

Zakład Neurofizjologii, Uniwersytet Łódzki, ul. Rewolucji 1905 r 66, 90-222 Łódź; E-mail: marek@biol.uni.lodz.pl

ABSTRACT. Precise understanding of the mechanisms of reciprocal relations between the nervous and the immune systems, has been the subject of numerous studies for the recent two decades. These mechanisms are significant, particularly at the stage of early response to bacterial, parasite, or viral infections. They are also essential from the medical point of view, as they may help in the development of the new methods of treatment of infectious diseases, and also may provide better methods to neutralize possible side effects of the therapy. As it is commonly understood, both forms of IL-1 (α and β), play an important role as a signaling molecules in these mechanisms. Regardless of the route of administration, they cause to the activation of the brain neurotransmitters, and the hypothalamo-pituitary-adrenal-axis (HPA). The HPA response induced by activity of the immune system is a normal, physiological phenomenon with essential meaning. It gives the negative feedback where glucocorticoids, released from the adrenal cortex, inhibit activity of the immune system, and by this reduce the probability of the over-stimulation of this system and its self-aggression. Therefore, precise recognition of the mechanism which is the indicator of influence of cytokines on the brain and also leads to initiate that response has a significant scientific and practical meaning. Also, the two mechanisms are probably the most important, and under appropriate conditions could complement each other. These are enzymatic and neural ways by which immune system influences the brain. The former predicts, that IL-1 influences the tissue, stimulating them to the synthesis, via the cyclooxygenases (COX) activation, and release molecules such as prostaglandines (especially PGE₂), which have the ability to penetrate the brain barrier. The latter assumes that IL-1, directly or indirectly, can influence the peripheral nerves (the most important is probably the vagus nerve), which afferent sensory endings subsequently send signals to the brain. The results of many experiments (including the authors' own) indicate that both mentioned above ways take part in the mechanism of the communication between the immune and the nervous systems. These point out that signaling via the vagus nerve and via COX may contribute to the effects of IL-1 administration on animals behavior, and the activation of HPA axis and brain neurochemistry. However, the vagal pathway and the COX-system appear to substitute each other during infections or pathogens invasion. The experimental data also suggest that these two mechanisms by which IL-1 can affect the brain are probably the most important ones, by which the immune system influences the nervous system.

Key words: interleukin-1 β , sickness behavior, HPA axis, infections, brain neurochemistry, cyclooxygenases, vagus nerve

Wstęp

Informacje o możliwości komunikowania się i wzajemnej wymianie informacji pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym i układem odpornościowym pochodzą z początku lat sześćdziesiątych XX wieku [1]. Stwierdzono wtedy, że proces

leczenia w znacznym stopniu jest uzależniony od stanu psychicznego pacjenta; obniżony nastrój istotnie go wydłuża, obniża skuteczność stosowanych procedur medycznych i zwiększa ryzyko śmierci [2, 3]. Późniejsze badania wyraźnie wskazują na zależność pomiędzy stresem a siłą odpowiedzi immunologicznej. Dantzer i Kelly [4] stwierdzili, że

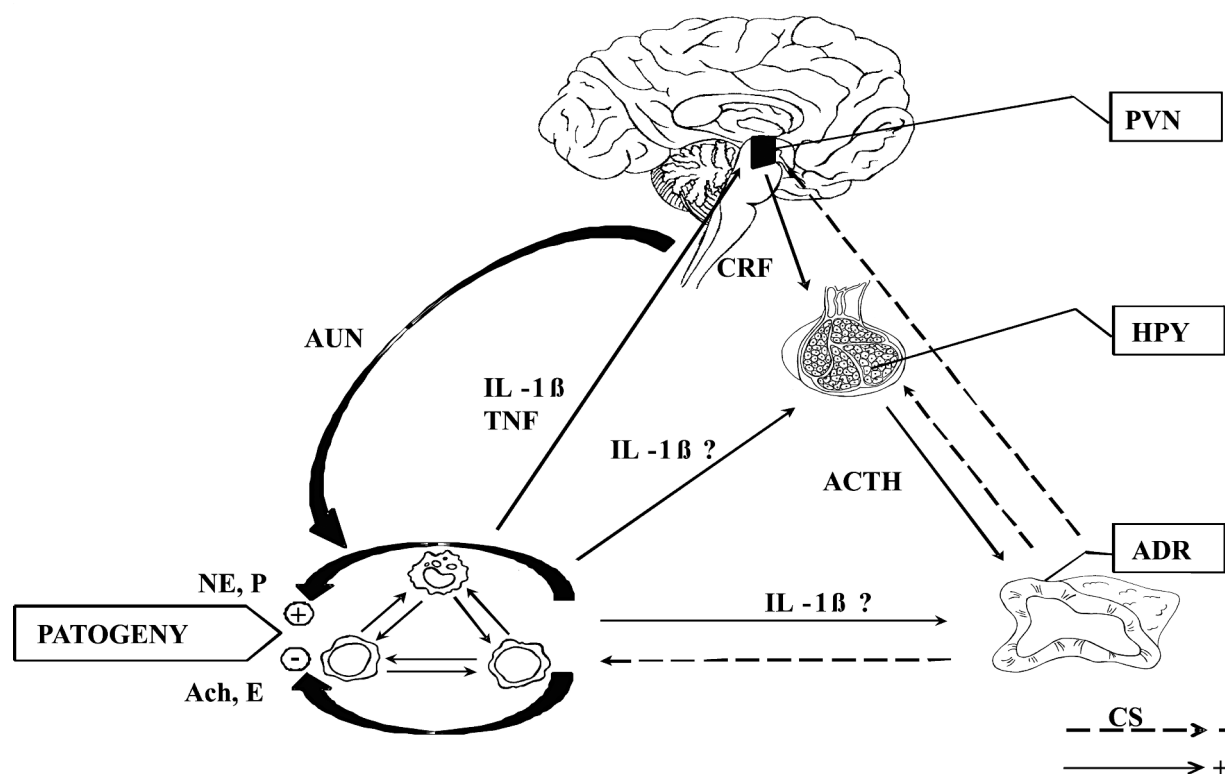
krótkotrwały stres działający na organizm może nasilać odpowiedź układu odpornościowego, podczas gdy długotrwałe działanie stresu ją osłabia.

Rozwijająca się infekcja, a w warunkach doświadczalnych iniekcje cytokin prozapalnych, zmieniają wzorzec zachowania organizmu, który określany jest jako „zachowanie się w chorobie” [5, 6]. Zmianom tym towarzyszą między innymi wzrost aktywności osi podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowej (*hypothalamo–hypophysis–adrenal axis* HPA), gorączkowy wzrost temperatury wewnętrznej lub wzrost aktywności systemów monoaminergicznym mózgowia [7–11]. Świadczy to o możliwości komunikowania się układu odpornościowego z ośrodkowym układem nerwowym. Nasuwa się jednak pytanie: w jaki sposób ośrodkowy

układ nerwowy jest informowany o powstałym i rozwijającym się na obwodzie stanie zapalnym czy infekcji? Pomimo wielu lat intensywnych badań, mechanizm/mechanizmy tych oddziaływań w dalszym ciągu nie są do końca wyjaśnione (uproszczony schemat tych zależności przedstawia Rys. 1.).

Mechanizmy umożliwiające oddziaływanie układu odpornościowego na układ nerwowy

Cytokiny pierwotnie zostały odkryte jako cząsteczki sygnałowe w obrębie układu odpornościowego [12, 13]. Jednakże już wkrótce okazało się, że mogą one wpływać na inne komórki i układy organizmu oraz, że są one głównymi czynnikami, które przenoszą informację o zmianie aktywności układu



Rys. 1. Wzajemne powiązania pomiędzy układem odpornościowym, nerwowym i wewnątrzwydzielniczym
Objaśnienia: strzałki ciągłe – działanie pobudzające, strzałki przerywane – działanie hamujące, Ach – acetylocholina, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, ADR – nadnercza, AUN – autonomiczny układ nerwowy, CRF – podwzgórzowy czynnik uwalniający kortykotropinę, CS – glikokortykoidy, E – adrenalina, HPY – przysadka mózgowa, IL-1 β – interleukina-1 β , IL-1 β ? – prawdopodobne bezpośrednie działanie IL-1 β na nadnercza i przysadkę mózgową, NE – noradrenalina, P – substancja P, PVN – jądro przykomorowe podwzgórza, TNF – czynnik martwicy guza (według [66, 97] – zmodyfikowano)

Fig. 1. Reciprocal relationships between the immune, nervous and endocrine systems

Explanations: uninterrupted arrows – stimulatory effects, interrupted arrows – inhibitory effects, Ach – acetylcholine, ACTH – adrenocorticotrophic hormone, ADR – adrenal glands, AUN – autonomic nervous system, CRF – corticotropin releasing factor, CS – glucocorticoids, E – epinephrine, HPY – pituitary gland, IL-1 – interleukin 1 β , IL-1 β ? – probable direct influences of IL-1 β on adrenal glands and on pituitary, NE – norepinephrine, P – substance P, PVN – nucleus paraventricularis of hypothalamus, TNF – tumor necrosis factor (modified, according to [66, 97])

odpornościowego do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Cytokiny wczesnozapalne, produkowane i uwalniane przez komórki układu odpornościowego organizmu, działają na poziomie OUN indukując zintegrowany zespół objawów określany jako „zachowanie się w chorobie” [5, 14–16].

Wydaje się, że IL-1 β , a być może również IL-6 oraz TNF- α pełnią funkcje głównych cząsteczek sygnałowych, prowadząc do zmian zachowania się zwierząt, wzrostu temperatury ciała, zmian aktywności systemów neurotransmisyjnych mózgowia oraz zmian aktywności osi HPA w sytuacji toczącego się procesu chorobowego o podłożu infekcyjnym [6, 17–19]. Stwierdzenie to prowadzi natychmiast do pytania, w jaki sposób obwodowo podana IL-1 β może oddziaływać na poziomie ośrodkowym? Cytokiny to duże cząsteczki glikoprotein o charakterze hydrofilnym. Zatem, ze względu na swoją wielkość oraz powinowactwo do wody, nie mają zdolności do przechodzenia przez bariery mózgowie w ilościach, które mogłyby wywołać zmiany zachowania się, które są charakterystyczne dla stanów zapalnych czy chorób o podłożu infekcyjnym [6].

Obecnie przyjmuje się pięć hipotez, próbujących wyjaśnić mechanizm, dzięki któremu OUN otrzymuje informacje o stanie wzbudzenia układu odpornościowego.

Pierwsza hipoteza przypisuje ważną rolę narządom okołokomorowym, w których bariera mózgowia nie istnieje. Wyniki prac różnych autorów wskazują, że interleukina-1 może przechodzić do mózgu na poziomie wyniosłości pośrodkowej (*eminentia mediana*) [20], narządu naczyniowego blaszki końcowej (*organum vasculosum laminae terminalis*) [21], obszarze przedwzrokowym (*area preoptica*) [21] oraz w obrębie pola najdalszego (*area postrema*) [22].

Kolejna hipoteza zakłada możliwość przechodzenia cytokin przez bariery mózgowie, które zwykle nie przepuszczają tak dużych cząsteczek. Cytokiny, zgodnie z tym założeniem, w sposób selektywny są wychwytywane przez błonowe transportery białkowe i wraz z nimi, mogą być transportowane na niewielkie odległości przez bariery mózgowie [23, 24]. Nie jest jednak jasne, czy białka transportujące miałyby zdolność gromadzenia wystarczającej ilości cytokin w określonym miejscu OUN, aby mogły one w sposób istotny wpływać na zachowanie [19].

Zgodnie z następną hipotezą, cytokiny mogą być syntetyzowane przez komórki odpornościowe, które z obwodu przenikają do ośrodkowego układu ner-

wowego. Istnieje możliwość, że cytokiny znajdujące się w krwiobiegu aktywują makrofagi, leżące w obrębie opon mózgowych oraz komórki mikrogleju, które są zlokalizowane wokół naczyń włosowatych mózgowia, prowadząc do uwolnienia prostaglandyn, które mogą oddziaływać na komórki nerwowe mózgowia [25, 26].

Czwarta hipoteza zakłada, że cytokiny działając na tkanki stymulują je do syntezy i uwalniania cząsteczek, np. prostaglandyny E2 (PGE2), które mają zdolność przenikania barier mózgowych. Proces ten zachodzi w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych mózgu, gdzie znajdują się receptory dla cytokin. Obwodowe podanie IL-1 β powoduje aktywację zlokalizowanych w tych komórkach cyklooksygenaz (szczególnie COX-2) [27–29], które odpowiadają za syntezę tej prostaglandyny.

Zgodnie z ostatnią hipotezą, cytokiny pośrednio lub bezpośrednio działają na nerwy obwodowe, których zakończenia aferentne przesyłają następnie sygnały do ośrodkowego układu nerwowego. Szczególną rolę w procesie łączności między układem odpornościowym i OUN, ze względu na położenie w organizmie oraz bezpośredni kontakt z komórkami układu odpornościowego, pełni nerw błędny (*nervus vagus*) [30, 31].

Obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, który z przedstawionych procesów odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu informacji o stanie aktywności układu odpornościowego do OUN. Prawdopodobnie, wszystkie one współlistnieją i w określonych warunkach fizjologicznych lub patologicznych ustroju mogą wzajemnie się uzupełniać czy nawet przejmować swoje funkcje.

Wpływ IL-1 β na zmiany fizjologiczne organizmu oraz na zachowanie się

W wyniku podania egzogennej interleukiny-1 β zachowanie zwierząt zmienia się. Podobne zmiany obserwujemy w warunkach naturalnych podczas chorób o podłożu infekcyjnym, ich zespół określa się jako „zachowanie się w chorobie” (*sickness behavior*). Jego przejawami są: gorączkowy wzrost temperatury wewnętrznej, obniżenie aktywności lokomotorycznej, obniżenie łaknienia, redukcja zachowania eksploracyjnego, zredukowana aktywność seksualna oraz zwiększona liczba epizodów i czasu trwania snu wolnofalowego [5, 19, 29, 32]. W praktyce medycznej i weterynaryjnej objawy te były często określane jako osłabiające albo wyniszczające. W rzeczywistości należy je rozpatrywać jako natu-

ralne mechanizmy obronne, które uruchamiane są przez organizm w sytuacji toczącego się procesu chorobowego. Wszelkie zmiany behawioralne i fizjologiczne zwierząt, które obserwowane są w sytuacji toczącego się procesu chorobowego o podłożu infekcyjnym, mają taki sam charakter adaptacyjny i ochronny, jak strach w sytuacjach potencjalnego zagrożenia [5, 29]. Proces „gorączkowy”, który rozwija się podczas infekcji, prowadzi do wzrostu aktywności układu odpornościowego, a jednocześnie hamuje rozwój patogenów wrażliwych na podwyższoną temperaturę [8, 33, 34]. Zatem, w sytuacji „zachowania się w chorobie” wyciszeniu i zahamowaniu będą ulegały wszelkie te działania organizmu, które wymagają zwiększonego wydatkowania energii. Zaoszczędzona w ten sposób energia może zostać „przekierowana” na podtrzymywanie procesów prowadzących do walki z chorobą i przyspieszających zdrowienie organizmu [5, 29].

W wyniku toczącego się procesu chorobowego, powszechnie występuje spadek pobierania pokarmu, który obserwuje się także po podaniu zwierzętom doświadczalnym IL-1 [6, 35–37]. Zaobserwowano, że zarówno w przypadku chorób infekcyjnych, jak i w efekcie podania cytokin, następuje obniżenie masy ciała zwierząt [38, 39]. Podobnie jak w przypadku zmian temperatury ciała, zahamowanie aktywności cyklooksygenaz czy przecięcie nerwu błędnego częściowo przeciwdziałają obniżeniu pobierania pokarmu wywołanego iniekcjami IL-1 [11, 40].

W przypadku chorób infekcyjnych lub iniekcji cytokin obniża się aktywność eksploracyjna i lokomocyjna zwierząt. Zaobserwowano, że w odpowiedzi na dootrzewnowe podanie IL-1 β zmniejszeniu uległa aktywność szczurów oraz myszy w teście otwartego pola [11, 41–44].

Zgromadzono szereg danych doświadczalnych, które analizują wpływy cytokin na zachowanie socjalne zwierząt. Doświadczenia te pochodzą głównie z laboratorium Dantzera i jego zespołu. Ogólnie, podanie IL-1 β prowadzi do zmniejszenia interakcji socjalnych zwierząt [45–47]. Nerw błędny może odgrywać ważną rolę w przekazie sygnału o wzbudzeniu układu odpornościowego do OUN, ponieważ wagotomia podprzeponowa tłumiała wpływ IL-1 β na zachowanie socjalne zwierząt [48], ale tylko wtedy, gdy cytokinę podawano obwodowo, a nie ośrodkowo [49].

Obok wymienionych zmian zachowania się zwierząt, które pojawiają się w przypadku infekcji czy podania IL-1 β , często obserwuje się obniże-

nie aktywności seksualnej [44, 50]. Zmienia się także charakter snu. Skróceniu ulegają epizody szybkich ruchów gałek ocznych, natomiast wydłużeniu ulega faza snu wolnofalowego [51, 52, 53].

Proces chorobowy lub doświadczalne podanie cytokin, wywołuje zmiany o charakterze anhedonii, objawiającej się obniżeniem pobierania słodkiego mleka u myszy [41, 54] czy sacharyny u zwierząt, którym podano IL-1 β bezpośrednio do jądra przykomorowego podwzgórza (*nucleus paraventricularis* – PVN) [55].

Analizując wyżej wymienione zmiany zachowania się zwierząt, które obserwujemy w przypadku chorób o charakterze infekcyjnym, lub w warunkach laboratoryjnych, jako wynik oddziaływania cytokin, raz jeszcze trzeba podkreślić ich charakter ochronny i adaptacyjny. Umożliwiają one przetrwanie okresu choroby oraz chronią jednostkę przed drapieżnikami i innymi rodzajami zagrożeń, które mogą występować w ich naturalnych środowiskach [5, 6, 51, 56]. Zatem zmiany zachowania się zwierząt, które obserwujemy w stanach chorobowych, zdają się być wysoce zorganizowane i ukierunkowują działanie organizmu na walkę z chorobą nawet, jeśli wydaje się, iż mają charakter wyniszczający [57]. Podkreślić również należy ważną rolę cyklooksygenaz oraz nerwu błędnego w procesach przekazywania informacji o zwiększonej aktywności układu odpornościowego do OUN.

Wpływ IL-1 na oś podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczową

Proces chorobowy, infekcje lub stan zapalny, prowadzą do wzrostu aktywności układu wewnątrzwydzielniczego, szczególnie osi HPA. Zjawisko to od dawna wiązane było z działaniem stresu na organizm i zarazem uważane za przejaw takich oddziaływań [58, 59]. Pojęcie osi HPA wywodzi się z klasycznych dzisiaj opracowań Dawida de Wieda z lat pięćdziesiątych XX wieku, który przedstawił jej elementy anatomiczne oraz wskazał właściwości jej peptydów [60, 61]. Oś HPA tworzy funkcjonalne połączenie: podwzgórze–przysadka mózgowa–kora nadnerczy (*hypothalamus–hypophysis–adrenal cortex*). Zwykle przyjmuje się, że oś HPA łączy uwalnianie następujących hormonów: czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF) na poziomie podwzgórza, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) na poziomie przysadki mózgowej oraz glikokortykoidów (w tym kortykosteronu i kortyzolu) w obrębie kory nadnerczy.

Pomimo że możliwe mechanizmy oddziaływania IL-1 β na oś HPA stanowiły i stanowią cel bardzo wielu eksperymentów, to do tej pory nie ma jednoznacznej odpowiedzi wyjaśniającej, w jaki sposób dochodzi do wzbudzenia jej aktywności. Być może przyczyną tego jest fakt, że prawdopodobnie współistnieje szereg różnych mechanizmów oddziaływania IL-1 β na oś HPA. Zasugerowano możliwość bezpośredniego wpływu interleukiny-1 β na przysadkę mózgową i w ten sposób stymulowania uwalniania ACTH [62]. Istnieją również dane wskazujące na możliwość bezpośredniego działania IL-1 β na korę nadnerczy, co prowadzi do uwalniania glikokortykoidów [63, 64]. Jednakże, jak się dzisiaj wydaje, oba te zjawiska nie stanowią mechanizmów fizjologicznych, ponieważ użyte dawki IL-1 β były wysokie, a czas inkubacji bardzo długi. Większość doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach wskazuje na wiodącą rolę podwzgórza oraz czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF) w aktywacji osi HPA [65–67].

W zależności od miejsca obwodowego podania interleukiny-1 β , zaobserwowano wyraźne różnice w czasie odpowiedzi osi HPA. Dożylne iniekcje tej cytokiny wywołują szybki wzrost stężenia ACTH i kortykosteronu u szczurów [63, 68, 69] oraz u myszy [70]. Maksymalne stężenie obserwowano około 30 minut po podaniu IL-1 β , a po około godzinie zmiany te stopniowo zanikały. W przeciwieństwie do wyżej odnotowanych zmian, po dootrzewnowych czy podskórnych iniekcjach IL-1 β , zmiany stężenia ACTH i kortykosteronu w osoczu krwi następowały znacznie wolniej i zwykle osiągały maksimum nie wcześniej niż około dwie godziny od wykonanych iniekcji u szczurów [63, 68] oraz u myszy [70]. Tym samym, pytanie o mechanizm/mechanizmy wymiany informacji, a także aktywowania OUN w sytuacji uaktywnienia układu odpornościowego, wciąż pozostaje bez satysfakcjonującej odpowiedzi.

Wpływ IL-1 β na aktywność systemów neurotransmisyjnych mózgu

Obwodowe iniekcje IL-1 β prowadzą do zmian aktywności systemów neurotransmisyjnych mózgu. Stwierdzono wyraźny wzrost stężenia głównego katabolitu noradrenaliny (NA), 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MHPG) w mózgowiu myszy, szczególnie w obrębie podwzgórza (*hypothalamus*), w odpowiedzi na dootrzewnowe iniekcje IL-1 [71, 72]. Dane te zostały potwierdzone również

w przypadku szczurów [73]. Badania z zastosowaniem mikrodializy wykazały wzrost zewnątrzkomórkowego uwalniania NA z obszaru przyśrodkowego podwzgórza (*hypothalamus medialis*) w odpowiedzi na dożylne [74, 75] oraz dootrzewnowe [43, 74, 76] podanie tej cytokiny. Dynamika zmian aktywności systemu NA była bardzo ściśle skorelowana ze zmianami odpowiedzi osi HPA, które obserwowano zarówno w badaniach neurochemicznych [77, 78], jak też w badaniach z zastosowaniem mikrodializy [43, 74], co sugeruje, że zmiany te mogą być w znacznym stopniu od siebie zależne.

Badania przeprowadzone w celu wyjaśnienia, czy układ noradrenergiczny jest rzeczywiście niezbędny do wzbudzenia aktywności osi HPA w odpowiedzi na obwodowe podanie IL-1 β , przyniosły bardziej złożone rezultaty. Uszkodzenia brzuszno- systemu noradrenergicznego za pomocą 6-hydroksydopaminy (6-OHDA), a także podanie 6-OHDA do PVN, które spowodowały, w obu przypadkach około 75% obniżenie stężenia NA w obrębie tego obszaru mózgowia, zapobiegały wzrostowi stężenia kortykosteronu w osoczu krwi wywołwanego dootrzewnowymi iniekcjami IL-1 β u szczurów [79]. Podobne rezultaty obserwowano po uszkodzeniu brzuszno- systemu noradrenergicznego za pomocą 6-OHDA, gdy IL-1 była podawana do komórki mózgu, a także po uszkodzeniach tego systemu w odniesieniu do stężenia ACTH w osoczu krwi po dotętnicznym podaniu interleukiny-1 β . Stwierdzono, że całkowite uszkodzenie brzuszno- systemu noradrenergicznego znacznie obniża stężenie ACTH w osoczu krwi w odpowiedzi na dootrzewnowe podanie IL-1 β , natomiast stężenie kortykosteronu w osoczu było obniżone jedynie nieznacznie [80]. Łączne podanie antagonistów receptorów α - i β -adrenergicznych nie zapobiegało wzrostowi stężenia ACTH w osoczu krwi w odpowiedzi na obwodowe iniekcje IL-1 β u myszy i szczurów [81, 82]. W przypadku myszy, antagonisty receptorów β -adrenergicznych – propranolol nie powstrzymał wzrostu stężenia kortykosteronu w osoczu krwi w odpowiedzi na obwodowe podanie tej cytokiny. Natomiast prazosin – antagonisty receptorów α_1 -adrenergicznych, hamował tę odpowiedź, jednakże nigdy nie więcej niż o 50% [83]. Jeżeli dokomorowymi iniekcjami 6-OHDA wywołano u myszy uszkodzenie systemu noradrenergicznego całego mózgowia, prowadzące do obniżenia stężenia NA o około 90%, zaobserwowano niewielkie, jednak istotne statystycznie obniżenie stężenia kortykosteronu w osoczu krwi w odpowiedzi na dootrzewnowe po-

danie IL-1 β . Efekt ten uwidocznili się jednak nie we wszystkich badanych przypadkach [84].

Dane dotyczące roli, jaką może pełnić adrenalina w odpowiedzi na wzrost aktywności układu odpornościowego czy na podania IL-1 są stosunkowo ubogie. Wykazano, że iniekcje interleukiny-1 β powodowały, obok wzrostu stężenia NA i ACTH również wzrost stężenia adrenaliny [84, 86, 87]. Bergmann i wsp. [88] odnotowali, że adrenalina może hamować uwalnianie IL-1 β , IL-6 czy TNF- α we krwi pacjentów chorych na sepsę. Jednocześnie ci sami autorzy wykazali, że adrenalina nasilała uwalnianie IL-10. Stwierdzono także niewielki wzrost stężenia adrenaliny w osoczu krwi szczurów w odpowiedzi na podanie IL-1 [89].

Interleukina-1 β zwiększała także mózgowie stężenia tryptofanu oraz metabolitu serotoniny (5-HT) – kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w mózgowiu myszy [77, 90] oraz szczurów [73]. W badaniach z zastosowaniem mikrodializy zaobserwowano również zwiększone stężenia zarówno 5-HT jak i 5-HIAA w obrębie formacji hipokampa (*formatio hippocampalis*) [91]. Wzrost aktywności systemu 5-HT zwykle rozpoczyna się później w porównaniu do systemu NA [78], a jego odpowiedź wydaje się być mniej więcej jednakowa dla wszystkich badanych obszarów mózgu [77]. W odróżnieniu od systemu NA, wzrostowi aktywności systemu 5-HT, który następuje po podaniu IL-1 β nie można przeciwdziałać zastosowaniem inhibitorów cyklooksygenaz [70]. Z kolei inhibitory syntazy tlenu azotu przeciwdziałają zwiększeniu aktywności systemu 5-HT, natomiast nie mają wpływu na system NA, w efekcie obwodowego podania IL-1 β [92]. Ogólnie, wzrost aktywności systemu 5-HT w mózgowiu, spowodowany zwiększoną stymulacją układu odpornościowego, następuje nie wcześniej niż po upływie półtorej do dwóch godzin od jego wzbudzenia [11, 78, 93].

Dane doświadczalne odnoszące się do wpływu interleukiny-1 β na aktywność systemu dopaminergicznego mózgu nie są tak jednoznaczne, jak te opisujące jej wpływy na system noradrenergiczny. Stwierdzono, co prawda, wzrost stężenia kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego (DOPAC) u myszy, jednak zmiany te nie były ograniczone do określonych obszarów mózgowia [72]. W przypadku szczurów zaobserwowano również wzrost stężenia tego metabolitu DA w obrębie PVN w odpowiedzi na dootrzewnowe iniekcje IL-1 β [94, 95]. Istnieją także dane doświadczalne, których autorzy nie odnotowali wpływu tej cytokiny na uwalnianie DA

z różnych struktur mózgowia [91]. Często obserwowane zmiany stężenia DA, DOPAC oraz stosunku DOPAC/DA w odpowiedzi na interleukinę-1 β , pojawiające się w różnych obszarach mózgowia nie miały spójnego charakteru i były trudne do zinterpretowania [11, 92].

Podsumowując, należy podkreślić, że IL-1 β nasila aktywność systemów monoaminergicznego mózgowia. Najbardziej poznana i niekwestionowana jest rola systemu noradrenergicznego, na którą zwrócono uwagę stosunkowo wcześniej [96]. Stwierdzono także bardzo wyraźną, mózgową lokalizację wzrostu aktywności tego systemu, wywołaną wzmożonym działaniem układu odpornościowego, spowodowanej chorobami o podłożu infekcyjnym, czy podaniem IL-1. Ograniczała się ona z reguły do przyśrodkowego podwzgórza, szczególnie okolicy PVN [97, 98]. Zmiany funkcjonalne pozostałych systemów monoaminergicznego mózgowia, pomimo że ich aktywność również wzrasta w odpowiedzi na stymulację immunologiczną, nie są jednak ani tak jednoznaczne, ani zlokalizowane, jak te obserwowane w przypadku układu noradrenergicznego.

Na zakończenie raz jeszcze należy podkreślić, że możliwość wzajemnej wymiany informacji pomiędzy układami odpornościowym i nerwowym jest niezwykle istotna z punktu widzenia mechanizmów obrony organizmu przed chorobami infekcyjnymi, wywołwanymi przez bakterie, wirusy czy pasożyty. Dane doświadczalne, które zgromadzono w ciągu ostatnich ponad dwudziestu lat, jasno dowodzą dwukierunkowego przepływu informacji pomiędzy tymi systemami. OUN w sposób istotny wpływa na system odpornościowy, a ten ostatni – wysyła informacje do układu nerwowego o procesach patologicznych, które zachodzą na obwodzie organizmu. Infekcje, zranienia czy inne przyczyny prowadzące do wzrostu aktywności układu odpornościowego, stymulują produkcję i uwalnianie cytokin, które zapoczątkowują między innymi: wzrost temperatury ciała, zmiany zachowania się, zmiany neurochemiczne i wewnątrzwydzielnicze. Większość z nich stanowi ważne składowe mechanizmów obronnych organizmu, określanymi jako „zachowanie się w chorobie”.

Podziękowania

Pragnę w tym miejscu podziękować Pani prof. dr hab. Henryce Długońskiej za inspirację do przygotowania obecnej pracy oraz Martuni Wieczorek

za pomoc w przygotowaniu Rys. 1.

Literatura

- [1] Solomon G.F., Moss R.H. 1964. Emotions, Immunity, and Disease; a Speculative Theoretical Integration. *Archives of General Psychiatry* 11: 657–674.
- [2] Ader R., Felten D., Cohen N. 1990. Interactions between the brain and the immune system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 30: 561–602.
- [3] Soszynski D. 2004. „Sickness behavior” – mechanisms of origin and significance. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 58: 74–82.
- [4] Dantzer R., Kelley K.W. 1989. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sciences* 44: 1995–2008.
- [5] Hart B.L. 1988. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 12: 123–137.
- [6] Kent S., Bluthe R.M., Kelley K.W., Dantzer R. 1992. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in Pharmacological Sciences* 13: 24–28.
- [7] Azab A.N., Kaplanski J. 2001. Vagotomy attenuates the effect of lipopolysaccharide on body temperature of rats in a dose-dependent manner. *Journal of Endotoxin Research* 7: 359–364.
- [8] Blatteis C.M., Li S., Li Z., Feleder C., Perlik V. 2005. Cytokines, PGE2 and endotoxic fever: a reassessment. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 76: 1–18.
- [9] Dunn A.J., Ando T., Brown R.F., Berg R.D. 2003. HPA axis activation and neurochemical responses to bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Annals of the New York Academy of Sciences* 992: 21–29.
- [10] Perlik V., Li Z., Goorha S., Ballou L.R., Blatteis C.M. 2005. LPS-activated complement, not LPS per se, triggers the early release of PGE2 by Kupffer cells. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 289: R332–R339.
- [11] Wiczorek M., Swiergiel A.H., Pournajafi-Nazarloo H., Dunn A.J. 2005. Physiological and behavioral responses to interleukin-1 β and LPS in vagotomized mice. *Physiology and Behavior* 85: 500–511.
- [12] Dinarello C.A. 1984. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *The New England Journal of Medicine* 311: 1413–1418.
- [13] Dinarello C.A. 1988. Interleukin-1. *Digestive Diseases and Sciences* 33: 25S–35S.
- [14] Besedovsky H.O., Del Rey A., Sorkin E., Lotz W., Schwulera U. 1985. Lymphoid cells produce an immunoregulatory glucocorticoid increasing factor (GIF) acting through the pituitary gland. *Clinical and Experimental Immunology* 59: 622–628.
- [15] Dunn A.J., Swiergiel A.H. 1999. Behavioral responses to stress are intact in CRF-deficient mice. *Brain Research* 845: 14–20.
- [16] Kelley K.W., Johnson R.W., Dantzer R. 1994. Immunology discovers physiology. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 43: 157–165.
- [17] Dantzer R. 2001. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 933: 222–234.
- [18] Dunn A.J., Swiergiel A.H., de Beaurepaire R. 2005. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29: 891–909.
- [19] Larson S.J., Dunn A.J. 2001. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behavior and Immunity* 15: 371–387.
- [20] Turnbull A.V., Rivier C.L. 1999. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews* 79: 1–71.
- [21] Blatteis C.M., Sehic E. 1997. Circulating pyrogen signaling of the brain. A new working hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 813: 445–447.
- [22] Goehler L.E., Erisir A., Gaykema R.P. 2006. Neural-immune interface in the rat area postrema. *Neuroscience* 140: 1415–1434.
- [23] Banks W.A., Kastin A.J. 1991. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems. *Life Sciences* 48: PL117–121.
- [24] Banks W.A., Farr S.A., Morley J.E. 2002. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation* 10: 319–327.
- [25] Elmquist J.K., Scammell T.E., Saper C.B. 1997. Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response. *Trends in Neurosciences* 20: 565–570.
- [26] Zielasek J., Hartung H.P. 1996. Molecular mechanisms of microglial activation. *Advances in Neuroimmunology* 6: 191–122.
- [27] Cao C., Matsumura K., Yamagata K., Watanabe Y. 1996. Endothelial cells of the rat brain vasculature express cyclooxygenase-2 mRNA in response to systemic interleukin-1 β : a possible site of prostaglandin synthesis responsible for fever. *Brain Research* 733: 263–272.
- [28] Cao C., Matsumura K., Watanabe Y. 1997. Induction of cyclooxygenase-2 in the brain by cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences* 813: 307–309.
- [29] Kent S., Bluthe R.M., Dantzer R., Hardwick A.J., Kelley K.W., Rothwell N.J., Vannice J.L. 1992. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic

- and behavioral effects of interleukin-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 9117–9120.
- [30] Goehler L.E., Busch C.R., Tartaglia N., Relton J., Sisk D., Maier S.F., Watkins L.R. 1995. Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: further evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neuroscience Letters* 185: 163–166.
- [31] Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. 1994. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain. *Brain Research Bulletin* 34: 7–14.
- [32] Kozak W., Conn C.A., Kluger M.J. 1994. Lipopolysaccharide induces fever and depresses locomotor activity in unrestrained mice. *The American Journal of Physiology* 266: R125–135.
- [33] Kluger M.J. 1991. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiological Reviews* 71: 93–127.
- [34] Kluger M.J., Kozak W., Conn C.A., Leon L.R., Soszynski D. 1998. Role of fever in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 856: 224–233.
- [35] Dunn A.J., Swiergiel A.H. 2001. The reductions in sweetened milk intake induced by interleukin-1 and endotoxin are not prevented by chronic antidepressant treatment. *Neuroimmunomodulation* 9: 163–169.
- [36] Hellerstein M.K., Meydani S.N., Meydani M., Wu K., Dinarello C.A. 1989. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. *The Journal of Clinical Investigation* 84: 228–235.
- [37] Shimomura Y., Shimizu H., Takahashi M., Uehara Y., Negishi M., Sato N., Inukai T., Kobayashi I., Kobayashi S. 1990. Effects of peripheral administration of recombinant human interleukin-1 beta on feeding behavior of the rat. *Life Sciences* 47: 2185–2192.
- [38] Bluthé R.M., Dantzer R., Kelley K.W. 1992. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Research* 573: 318–320.
- [39] Finck B.N., Johnson R.W. 1997. Anorexia, weight loss and increased plasma interleukin-6 caused by chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1beta in the rat. *Brain Research* 761: 333–337.
- [40] Johnson P.M., Vogt S.K., Burney M.W., Muglia L.J. 2002. COX-2 inhibition attenuates anorexia during systemic inflammation without impairing cytokine production. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 282: E650–656.
- [41] Wiczorek M., Dunn A.J. 2006. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats. *Brain Research* 1101: 73–84.
- [42] Larson S.J. 2002. Behavioral and motivational effects of immune-system activation. *The Journal of General Psychology* 129: 401–414.
- [43] Wiczorek M., Dunn A.J. 2006. Relationships among the behavioral, noradrenergic, and pituitary-adrenal responses to interleukin-1 and the effects of indomethacin. *Brain Behavior and Immunity* 20: 477–487.
- [44] Avitsur R., Donchin O., Barak O., Cohen E., Yirmiya R. 1995. Behavioral effects of interleukin-1 beta: modulation by gender, estrus cycle, and progesterone. *Brain Behavior and Immunity* 9: 234–241.
- [45] Bluthé R.M., Pawlowski M., Suarez S., Parnet P., Pittman Q., Kelley K.W., Dantzer R. 1994. Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology* 19: 197–207.
- [46] Bluthé R.M., Beaudu C., Kelley K.W., Dantzer R. 1995. Differential effects of IL-1ra on sickness behavior and weight loss induced by IL-1 in rats. *Brain Research* 677: 171–176.
- [47] Bluthé R.M., Dantzer R., Kelley K.W. 1997. Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. *Psychoneuroendocrinology* 22: 1–11.
- [48] Bluthé R.M., Michaud B., Kelley K.W., Dantzer R. 1996. Vagotomy blocks behavioural effects of interleukin-1 injected via the intraperitoneal route but not via other systemic routes. *Neuroreport* 7: 2823–2827.
- [49] Bluthé R.M., Michaud B., Kelley K.W., Dantzer R. 1996. Vagotomy attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally. *Neuroreport* 7: 1485–1488.
- [50] Avitsur R., Yirmiya R. 1999. The immunobiology of sexual behavior: gender differences in the suppression of sexual activity during illness. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 64: 787–796.
- [51] Aubert A. 1999. Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23: 1029–1036.
- [52] Opp M.R. 2005. Cytokines and sleep. *Sleep Medicine Reviews* 9: 355–364.
- [53] Krueger J.M., Obal F., Jr., Fang J. 1999. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *Journal of Sleep Research* 8 Suppl 1: 53–59.
- [54] Swiergiel A.H., Smagin G.N., Johnson L.J., Dunn A.J. 1997. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain Research* 776: 96–104.
- [55] Avitsur R., Pollak Y., Yirmiya R. 1997. Administration of interleukin-1 into the hypothalamic paraventricular nucleus induces febrile and behavioral effects. *Neuroimmunomodulation* 4: 258–265.

- [56] Dantzer R., Bluth R.M., Gheusi G., Cremona S., Laye S., Parnet P., Kelley K.W. 1998. Molecular basis of sickness behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences* 856: 132–138.
- [57] Hart B.L. 1991. The behavior of sick animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 21: 225–237.
- [58] Selye H. 1956. Stress and psychobiology. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology* 17: 370–75.
- [59] Selye H. 1975. Implications of stress concept. *New York State Journal of Medicine* 75: 2139–2145.
- [60] de Wied D. 1975. Hypophysis and behavior. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 119: 1147–1153.
- [61] de Wied D., Witter A., Versteeg D.H., Mulder A.H. 1969. Release of ACTH by substances of central nervous system origin. *Endocrinology* 85: 561–569.
- [62] Fukata J., Usui T., Naitoh Y., Nakai Y., Imura H. 1989. Effects of recombinant human interleukin-1 alpha, -1 beta, 2 and 6 on ACTH synthesis and release in the mouse pituitary tumour cell line AtT-20. *The Journal of Endocrinology* 122: 33–39.
- [63] Gwosdow A.R., Kumar M.S., Bode H.H. 1990. Interleukin 1 stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The American Journal of Physiology* 258: E65–70.
- [64] Roh M.S., Drazenovich K.A., Barbose J.J., Dinarello C.A., Cobb C.F. 1987. Direct stimulation of the adrenal cortex by interleukin-1. *Surgery* 102: 140–146.
- [65] Berkenbosch F., van Oers J., del Rey A., Tilders F., Besedovsky H. 1987. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 238: 524–526.
- [66] Dunn A.J. 1993. Role of cytokines in infection-induced stress. *Annals of the New York Academy of Sciences* 697: 189–202.
- [67] Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Plotsky P., Vale W. 1987. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 238: 522–524.
- [68] Morimoto A., Murakami N., Nakamori T., Sakata Y., Watanabe T. 1989. Possible involvement of prostaglandin E in development of ACTH response in rats induced by human recombinant interleukin-1. *The Journal of Physiology* 411: 245–256.
- [69] van der Meer M.J., Hermus A.R., Pesman G.J., Sweep C.G. 1996. Effects of cytokines on pituitary beta-endorphin and adrenal corticosterone release in vitro. *Cytokine* 8: 238–247.
- [70] Dunn A.J., Chuluyan H.E. 1992. The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in the interleukin-1-induced activation of the HPA axis: dependence on the route of injection. *Life Sciences* 51: 219–225.
- [71] Dunn A.J. 1988. Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. *Life Sciences* 43: 429–435.
- [72] Zalcman S., Green-Johnson J.M., Murray L., Nance D.M., Dyck D., Anisman H., Greenberg A.H. 1994. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Research* 643: 40–49.
- [73] Kabiersch A., del Rey A., Honegger C.G., Besedovsky H.O. 1988. Interleukin-1 induces changes in norepinephrine metabolism in the rat brain. *Brain Behavior and Immunity* 2: 267–274.
- [74] Smagin G.N., Swiergiel A.H., Dunn A.J. 1996. Peripheral administration of interleukin-1 increases extracellular concentrations of norepinephrine in rat hypothalamus: comparison with plasma corticosterone. *Psychoneuroendocrinology* 21: 83–93.
- [75] Wieczorek M., Dunn A.J. 2005. Interleukin-1 activation of the HPA axis: The involvement of norepinephrine and cyclooxygenase. *Brain, Behavior and Immunity* 19: 43–74.
- [76] Kaur D., Cruess D.F., Potter W.Z. 1998. Effect of IL-1alpha on the release of norepinephrine in rat hypothalamus. *Journal of Neuroimmunology* 90: 122–127.
- [77] Dunn A.J. 1992. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin. *Brain Research Bulletin* 29: 807–812.
- [78] Dunn A.J. 2000. Effects of the IL-1 receptor antagonist on the IL-1- and endotoxin-induced activation of the HPA axis and cerebral biogenic amines in mice. *Neuroimmunomodulation* 7: 36–45.
- [79] Chuluyan H.E., Saphier D., Rohn W.M., Dunn A.J. 1992. Noradrenergic innervation of the hypothalamus participates in adrenocortical responses to interleukin-1. *Neuroendocrinology* 56: 106–111.
- [80] Barbanel G., Gaillet S., Mekouche M., Givalois L., Ixart G., Siaud P., Szafarczyk A., Malaval F., Assenmacher I. 1993. Complex catecholaminergic modulation of the stimulatory effect of interleukin-1 beta on the corticotropic axis. *Brain Research* 626: 31–36.
- [81] Rivier C., Chizzonite R., Vale W. 1989. In the mouse, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a lipopolysaccharide (endotoxin) is mediated through interleukin-1. *Endocrinology* 125: 2800–2805.
- [82] Rivier C., Vale W. 1989. In the rat, interleukin-1 alpha acts at the level of the brain and the gonads to interfere with gonadotropin and sex steroid secretion. *Endocrinology* 124: 2105–2109.
- [83] Swiergiel A.H., Burunda T., Patterson B., Dunn A.J. 1999. Endotoxin- and interleukin-1-induced hypophagia are not affected by adrenergic, dopaminergic, histaminergic, or muscarinic antagonists. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*

- 63: 629–637.
- [84] Swiergiel A.H., Dunn A.J., Stone E.A. 1996. The role of cerebral noradrenergic systems in the Fos response to interleukin-1. *Brain Research Bulletin* 41: 61–64.
- [85] Anisman H., Merali Z. 1999. Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 461: 199–233.
- [86] Elmquist J.K., Breder C.D., Sherin J.E., Scammell T.E., Hickey W.F., Dewitt D., Saper C.B. 1997. Intravenous lipopolysaccharide induces cyclooxygenase 2-like immunoreactivity in rat brain perivascular microglia and meningeal macrophages. *The Journal of Comparative Neurology* 381: 119–129.
- [87] Ericsson A., Kovacs K.J., Sawchenko P.E. 1994. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 14: 897–913.
- [88] Bergmann M., Gornikiewicz A., Sautner T., Waldmann E., Weber T., Mittlbock M., Roth E., Fugger R. 1999. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)* 12: 421–427.
- [89] Bauer J., Berkenbosch F., Van Dam A.M., Dijkstra C.D. 1993. Demonstration of interleukin-1 beta in Lewis rat brain during experimental allergic encephalomyelitis by immunocytochemistry at the light and ultrastructural level. *Journal of Neuroimmunology* 48: 13–21.
- [90] Chuluyan H.E., Wolcott R.M., Chervenak R., Dunn A.J. 2000. Catecholamine, indoleamine and corticosteroid responses in mice bearing tumors. *Neuroimmunomodulation* 8: 107–113.
- [91] Merali Z., Lacosta S., Anisman H. 1997. Effects of interleukin-1beta and mild stress on alterations of norepinephrine, dopamine and serotonin neurotransmission: a regional microdialysis study. *Brain Research* 761: 225–235.
- [92] Dunn A.J. 1998. Brain catecholaminergic and tryptophan responses to restraint are attenuated by nitric oxide synthase inhibition. *Neurochemistry International* 33: 551–557.
- [93] Gemma C., Smith E.M., Hughes T.K., Jr., Opp M.R. 2000. Human immunodeficiency virus glycoprotein 160 induces cytokine mRNA expression in the rat central nervous system. *Cellular and Molecular Neurobiology* 20: 419–431.
- [94] Mohankumar P.S., Thyagarajan S., Quadri S.K. 1991. Interleukin-1 stimulates the release of dopamine and dihydroxyphenylacetic acid from the hypothalamus in vivo. *Life Sciences* 48: 925–930.
- [95] MohanKumar S.M., MohanKumar P.S., Quadri S.K. 1998. Specificity of interleukin-1beta-induced changes in monoamine concentrations in hypothalamic nuclei: blockade by interleukin-1 receptor antagonist. *Brain Research Bulletin* 47: 29–34.
- [96] Fleshner M., Goehler L.E., Hermann J., Relton J.K., Maier S.F., Watkins L.R. 1995. Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. *Brain Research Bulletin* 37: 605–610.
- [97] Dunn A.J. 2000. Cytokine activation of the HPA axis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 917: 608–617.
- [98] Dunn A.J. 2006. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clinical Neuroscience Research* 6: 52–68.

Wpłynęło 26 listopada 2008

Zaakceptowano 3 stycznia 2009