

KATARZYNA CZERWIEC<sup>1</sup>, DOROTA MYŚLIŃSKA<sup>1</sup>, AGNIESZKA WĄDOŁOWSKA<sup>1</sup>,  
JAN RUCIŃSKI<sup>1</sup>, MAGDALENA PODLACHA<sup>1</sup>, ADAM KOSIŃSKI<sup>2</sup>,  
MAREK GRZYBIAK<sup>2</sup>

## CHARAKTERYSTYKA MEDIATORÓW ZAPALENIA – ROLA CYTOKIN PROZAPALNYCH

### CHARACTERISTIC OF INFLAMATORY MEDIATORS – THE ROLE OF INFLAMATORY CYTOKINES

<sup>1</sup>Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka Uniwersytetu Gdańskiego

kierownik: dr hab. Edyta Jurkowlaniec-Kopeć, prof. UG

<sup>2</sup>Zakład Anatomii Klinicznej Katedry Anatomii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

kierownik: prof. dr hab. Marek Grzybiak

Interleukina 1 (IL-1), IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF) są typowymi przykładami wielofunkcyjnych cytokin prozapalnych zaangażowanych w regulację odpowiedzi immunologicznej, hematopoezę oraz zapalenie [4]. Obwodowa aktywacja immunologiczna indukuje w komórkach mikrogleju i makrofagach syntezę cytokin prozapalnych. Zarówno obwodowe, jak i dokomorowe podanie tych cytokin wywołuje ośrodkowe objawy reakcji ostrej fazy, włączając gorączkę, aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz depresję, a także choroby autoimmunologiczne takie jak: reumatoidalne zapalenie stawów czy mezangialne rozrostowe zapalenie kłębuszków nerkowych.

Układ immunologiczny, który został określony mianem „szóstego zmysłu” [9], wydoskonał się w rozpoznawaniu i niszczeniu antygenów, które nie są rozróżniane przez konwencjonalne zmysły. Przedostanie się obcych cząstek do ustroju pobudza szereg komórek immunokompetentnych (w początkowej fazie głównie makrofagów i mastocytów) oraz komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. To powoduje aktywację kaskady reakcji, która jest określana jako *inflammatio* – stan zapalny.

Początki doniesień o stanie zapalnym odnotowuje się już od czasów starożytnych. W aktualnych doniesieniach dotyczących historii medycyny ten stan przeplata się z artykułami na temat miejscowego uszkodzenia ciała – zranienia. Z całą pewnością można stwierdzić, że objawy takie jak zaczerwienienie, obrzęk, gorączka czy ból są stare jak świat [15].

Podczas wykopalisk archeologicznych, które miały miejsce na terenach starożytnej Mezopotamii, wydobyto gliniane tabliczki z pismem klinowym, których kilka zwrotów może

zostać przetłumaczonych jako zapalenie. Słowo *ummu* oznacza gorącą rzecz i było używane w kontekście, który sugeruje wystąpienie lokalnej bądź ogólnej wysokiej temperatury (stan zapalny bądź gorączka) [15].

Greckim odpowiednikiem stanu zapalnego było *phlegmonè* – ognista rzecz (*phlox* – ogień). Starożytni studenci medycyny musieli się zastanawiać, jak ten ognisty stan może powstawać z flegmy – jednego z czterech podstawowych płynów – humorów wyróżnionych przez Hipokratesa. Ta sprzeczność nie została rozstrzygnięta nawet w czasach starożytnych [15].

Pierwszym śmiałkiem, który dokonał opisanie cech stanu zapalnego oraz próbował zdefiniować to zjawisko, był Aulus Cornelius Celsus, rzymski uczonec (25-50 r. p.n.e.). W swoim dziele – encyklopedii *De medicina* scharakteryzował cztery objawy zapalenia: *rubor*, *tumor*, *calor*, *dolor*, czyli zaczerwienienie, obrzęk, gorączka, ból. Żyjący trzy wieki później rzymski lekarz greckiego pochodzenia – Galen (130-200 r. n.e.) dodał jeszcze jeden symptom, który określał stan zapalny – *functio laesa* czyli upośledzenie funkcji. On jako pierwszy zauważył, że stan zapalny dla organizmu jest reakcją korzystną oraz sprzyja gojeniu się ran. Cechy zapalenia opisane przez Aulusa Corneliusa Celusa i Galena pozostały aktualnymi kryteriami diagnostycznymi do dnia dzisiejszego [9].

Przedostające się do ustroju antygeny (głównie mikroorganizmy) prezentują na swej powierzchni stałe molekularne wzorce, które określa się skrótem PAMPS (*pathogen - associated molecular patterns on infectious microorganisms*). Wiążą się one do specyficznych receptorów, rozpoznawanych na powierzchni neutrofilów, komórek dendrytycznych bądź makrofagów [12]. W reakcji tej uwalniane zostają cytokiny prozapalne, nazywane często „*immuno-transmitterami*” [7], kreują one istotną rolę w zapoczątkowywaniu obwodowej ostrej fazy odpowiedzi [9, 11] i aktywacji kolejnych komórek odpornościowych.

Do prozapalnych cytokin przedostających się do mózgowia zalicza się interleukinę 1 alfa i beta (IL-1 alfa i beta), interleukinę 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). Dinarello [5] dowiódł, że podanie IL-1 beta powoduje wzrost temperatury ciała, natomiast blokada tej cząsteczki i jej receptorów znacznie obniża gorączkę wywołaną podaniem lipopolisacharydu (LPS). Działanie IL-1 beta prawdopodobnie jest kluczowe w komunikacji między układem odpornościowym a mózgiem [11]. Przekazywanie sygnałów z krwi do mózgu odbywa się na drodze humoralnej, wskazuje na to podwyższony poziom cytokin prozapalnych we krwi indukowany obecnością antygeny. Jednak zdaniem niektórych badaczy problemem mogą być stosunkowo duże rozmiary cytokin (np. IL-1 beta – 17,5 kDa), a także ich hydrofilowa natura, która sprawia, że przechodzenie tych cząsteczek przez barierę krew-mózg na drodze dyfuzji biernej jest mało prawdopodobne [11].

Możliwym miejscem przechodzenia cytokin do parenchymy mózgu, są miejsca, gdzie bariera krew-mózg jest osłabiona, szczególnie w okolicy okołokomorowej: narządzie naczyniowym blaszki krańcowej, narządzie podsklepiennym, wyniosłości pośrodkowej, polu najdalszym oraz w splocie naczyniowym. Obecność receptorów dla cytokin prozapalnych, szczególnie IL-1, IL-6 oraz TNF-alfa potwierdzono w wielu strukturach mózgowia, głównie w podwzgórzcu, przysadce, ciele migdałowatym, przegrodzie, jądrze łożyskowym prążka krańcowego, hipokampie, wzgórzcu, a także w brzuszny i grzbietowy prążkowie, moście i mózdzku [16, 6, 8]. IL-1 beta przekraczając barierę krew - mózg w okolicy okołokomorowej bądź splocie naczyniowym pobudza występujące tam przypominające makrofagi komórki do produkcji IL-1 beta, która kolejny raz może indukować transkrypcję mRNA IL-1 beta w pobliskich komórkach mózgu, np. gleju i rozprzestrzeniać się w ten sposób na dalsze regiony mózgu z możliwością

aktywowania innych neuronów [14, 11]. Dodatkowo dowiedziono, że produkowana w mózgu IL-1 beta może przechodzić do płynu mózgowo-rdzeniowego, albo przemieszczać się poprzez przestrzeń śródmiażdżową i wzdłuż pęczków włókien [10, 11].

Cytokiny z rodziny IL-1 regulują odpowiedzi immunologiczną i zapalną, działając na prawie wszystkie rodzaje komórek immunokompetentnych. IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-18 oraz IL-22 są w 25% homologiczne. Tworzą się z prekursorów pod wpływem działania proteaz, np. proteazy cysteinowej, wyjątkiem jest IL-1 alfa, która jest już aktywna jako prekursor. Większość właściwości biologicznych IL-1 dotyczy IL-1 beta, z kolei IL-1 alfa występuje zazwyczaj jako cząsteczka błonowa, która działa na komórki znajdujące się w najbliższym sąsiedztwie [13].

Charakterystyczną cechą IL-1 beta jest indukcja wytwarzania IL-2 i jej receptora w limfocytach T. Proces ten nasilony jest zwłaszcza w limfocytach T, które specyficznym rozpoznają antygen. IL-1 beta pobudza wytwarzanie INF-gamma przez limfocyty T oraz IL-6 przez makrofagi, komórki śródbłonka i fibroblasty [13]. Ponadto IL-1 stymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów B oraz indukuje wzmożone wytwarzanie neutrofilów i monocytów, a także pobudza uwalnianie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów. Dzięki temu posiada właściwość zwiększania oporności organizmu na działanie promieniowania jonizującego, jednak pleiotropowe działanie tej cytokiny może prowadzić do wystąpienia efektów ubocznych takich jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, bezsenność oraz ból głowy [13].

TNF to polipeptyd o budowie homotrimeru, który jest produkowany głównie przez monocyty, makrofagi oraz limfocyty. W mniejszych ilościach przez keranocyty, fibroblasty, neutrofile, komórki tuczne [13]. W limfocytach B i T głównym sygnałem do wytwarzania TNF jest swoiste rozpoznanie antygenów w obecności IL-2. LPS ścian bakteryjnych jest najsilniejszym bodźcem do pobudzania TNF. LPS oddziałując na makrofagi trzykrotnie wzmacnia ekspresję genu dla TNF, poziom mRNA dla TNF wzrasta 100-krotnie, a wydzielanie gotowego białka 10.000-krotnie. Obecność IFN-gamma jeszcze bardziej potęguje wytwarzanie TNF. Jest to rezultatem działania LPS, kiedy w rozwoju choroby bakteryjnej następuje wzrost wytwarzania TNF, w tym samym czasie są wydzielane inne cytokiny, m.in. IL-1. Następstwem tego zjawiska może być wstrząs septyczny, niewydolność narządów, a ostatecznie śmierć. W stanach chronicznych wydzielanie TNF przez długi czas może powodować kacheksję – czyli wyniszczenie. Negatywne działanie TNF zaobserwowano w odrzucaniu przeszczepów, chorobach autoimmunizacyjnych, w przebiegu AIDS, jak i również w powstawaniu zmian miażdżycowych i niewydolności krążenia [13].

TNF należy do najważniejszych cytokin odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Natychmiastowa i gwałtowna sekrecja TNF powoduje wystąpienie objawów wstrząsu, ostrej niewydolności oddechowej, wzrostu wydzielania hormonów katabolicznych, martwicy w obrębie nadnerczy, która może prowadzić do niewydolności, zespołu przesiąkania włósniczkowego, rozszanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz wysokiej gorączki. Natomiast długotrwałe wydzielanie niewielkich ilości TNF skutkuje utratą masy ciała, anoreksją, powiększeniem wątroby i śledziony, rozpadem białek oraz lipidów, insulinoopornością, wystąpieniem stanów zapalnych w ścianie wewnętrznej tętnic, które mogą prowadzić m. in. do zmian miażdżycowych [13].

TNF razem z IL-6 może potęgować proliferację oraz różnicowanie limfocytów B, a wspólnie z IL-2 i IL-6 – proliferację limfocytów T. Wspólnie z IL-2 może stymulować proliferację i cytotoksyczność komórek NK, a także powstawanie komórek LAK (*Large Activated Killers*) – to limfocyty uzyskane w warunkach doświadczalnych in vitro po stymulacji dużymi

dawkami IL-2, posiadają zdolność do efektu cytotoksycznego wobec izolowanych komórek nowotworowych) oraz limfocytów Tc. Wobec monocytów i makrofagów TNF działa w sposób endo-, para-, oraz autokrynowy. Wykazuje działanie chemotaktyczne na monocyty i neutrofile. Powoduje ich aktywację podobnie jak makrofagi. TNF jest jednym z mediatorów cytotoksyczności monocytów i makrofagów. Podczas aktywacji neutrofilii, powoduje zwiększenie ich fagocytarności oraz szybsze uwalnianie ze szpiku [13].

TNF oddziałując na układ odpornościowy powoduje uwalnianie wielu cytokin – INF-gamma z limfocytów, IL-1, IL-6, INF-beta z makrofagów. Z drugiej strony w rezultacie wielokrotnego podawania TNF może doprowadzić do supresji odpowiedzi komórkowej oraz osłabienia komórek NK. TNF jest znaczącym elementem odporności przeciwwzakaźnej [13].

W działaniu przeciwnowotworowym TNF bezpośrednio oddziałuje na komórki nowotworowe. Polipeptyd ten wpływa na zmiany w naczyniach krwionośnych w obszarze nowotworu. TNF powoduje pobudzenie odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej. Działając bezpośrednio na komórki nowotworowe może powodować indukcję apoptozy, zahamowanie proliferacji oraz indukować różnicowanie [13].

W latach 40. XX wieku został odkryty rozpuszczalny mediator, który w czasie infekcji bakteryjnej powodował gorączkę. Dzisiaj wiadomo, że odpowiedzialne są za to różne substancje – IL-1, TNF i IFN-alfa i prawdopodobnie IL-6. Co więcej IL-1, IL-6 oraz TNF biorą udział w regulacji ostrej fazy, nie mogą jednak wywołać pełnego typu reakcji. Następnie wykazano doświadczalnie, że rekombinaty IL-6 indukują powstanie różnych białek ostrej fazy w wątrobie. Podanie IL-6 *in vivo* u szczurów powodowało typowe wystąpienie reakcji ostrej fazy, która była podobna do tej indukowanej przez terpentynę. IL-6 powodowała ekspresję mRNA białek ostrej fazy – ta reakcja była szybsza niż u zwierząt poddanych działaniu terpentyny. Wyniki *in vivo* potwierdziły wpływ IL-6 w reakcji ostrej fazy. Dowiedziono, że poziom IL-6 w surowicy krwi korelował z różnymi białkami ostrej fazy takimi jak białko C-reaktywne oraz surowiczy amyloid A. Podanie *in vivo* IL-1 albo TNF może indukować produkcję IL-6 [4].

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą zapalną autoimmunologiczną, która dotyka około 1,8% dorosłej populacji świata. Ta choroba ma znaczący wpływ medyczny i społeczny, ponieważ przy braku skutecznego leczenia szybko prowadzi do obniżenia jakości życia i prowadzi do kalectwa, a nawet zgonu pacjenta. RZS może mieć wpływ na wiele narządów i tkanek, ale przede wszystkim atakuje błonę maziową stawów. Proces powoduje zapalenie błony maziowej, rozrost maziówki z neowaskularyzacją, a nadmiar płynu maziowego powoduje obrzęk stawów, sztywność i ból. Prowadzi to do niszczenia chrząstki stawowej i nadzerek w sąsiednich kościach. Pomimo licznych badań nad RZS, przyczyna choroby jest nieznaną, tak samo jak jej etiologia i patogenezę [12].

Liczne cytokiny regulują szeroki zakres procesów zapalnych zaangażowanych w patogenezę RZS. Brak równowagi pomiędzy aktywnością pro- i przeciwzapalnych cytokin sprzyja indukcji autoimmunizacji, przewlekłym zapaleniom, a tym samym uszkodzeniom stawów. TNF-alfa i IL-1 beta i IL-6 odgrywają pierwszorzędową rolę w patogenezie RZS, tak jak i w innych chorobach zapalnych [12].

IL-6 może sprzyjać zapaleniu błony maziowej i uszkodzeniu stawów poprzez stymulowanie migracji neutrofilii, dojrzewanie osteoklastów oraz powstawaniu łuszczyki. Ta cytokina może również pośredniczyć w licznych objawach ogólnoustrojowych RZS, w tym wspólnego rozwoju nadzerek, w wyniku działania IL-6 w kierunku różnicowania osteoklastów i osteoblastów. Z drugiej strony odgrywają korzystną rolę regulacyjną w różnicowaniu osteoklastów przez

indukcję ekspresji receptora aktywatora jądrowego czynnika kappa (RANKL) na powierzchni osteoblastów [12].

IL-1, IL-6 oraz TNF są obecne w płynie maziowym chorych stawów u pacjentów z RZS. IL-1 oraz TNF aktywują osteoklasty zaangażowane w resorpcję kości, podczas gdy synteza kości jest hamowana przez IL-1 bądź TNF. IL-6 może powodować aktywację poliklonalnych komórek B razem z produkcją czynnika reumatoidalnego, syntezą białek ostrej fazy oraz trombopoezą. Co więcej te cytokiny odgrywają znaczącą rolę w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów. IL-1 i TNF są cytotoksyczne wobec komórek beta trzustki oraz komórek nabłonka tarczycy. Natomiast IL-6 powoduje wzmocnienie wydzielania insuliny z komórek beta trzustki. Co więcej interakcje tych cytokin mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju oraz profilaktyce nieprawidłowości związanych z pracą trzustki oraz tarczycy [4].

Innym ważnym odkryciem związanym z chorobami zapalnymi jest IL-6 jako czynnik wzrostu dla komórek mezangium. Kilka czynników wzrostu takich jak płytkopochodny czynnik wzrostu, IL-1 oraz supernatantów z hodowli makrofagów uważano za potencjalnych kandydatów zaangażowanych w patologiczny wzrost komórek tucznych w kłębuszkowym zapaleniu nerek, jednak żaden z nich nie przyczynił się do patogenezы w mezangium występującym w mezangialnym rozrostowym zapaleniu kłębuszków nerkowych. Ostatnie badania pokazały, że IL-6 może być autokrynowym czynnikiem wzrostu dla szczurzych komórek tucznych. Badania immunohistochemiczne wykazały, że komórki tuczne pacjentów z mezangialnym rozrostowym zapaleniem kłębuszków nerkowych głównie produkowały IL-6. Wnioski wynikające z badań sugerują, że nieregulowana nadprodukcja IL-6 wyzwała mezangialne rozrostowe zapalenie kłębuszków nerkowych [4].

## PIŚMIENNICTWO

1. Baumann H., Gauldie J.: The acute phase response. *Immunol Today*, 1994, 15, 2, 74. – 2. Blalock J. E.: The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today*, 1994, 15, 11, 504, 5. – 3. CA Dinarello. Proinflammatory cytokines. *CHEST J* 2000, 118: 503-508. – 4. Haddad J. J., Saade N. E., Safieh-Garabedian B.: Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J. Neuroimmunol.*, 2002, 133,1/2, 1. – 5. Hass H. S., Schauenstein K.: Neuroimmunomodulation via limbic structures - the neuroanatomy of psychoimmunology. *Progr. Neurobiol.* 1997, 51, 2,195. – 6. Kelley K. W., Bluthe R. M., Dantzer R., Zhou J. H., Shen W. H., Johnson R. W., Broussard S. R.: Cytokine-induced sickness behaviour. *Brain Behav. Imm.* 2003, 112. – 7. Kohman R. A., Rhodes J. S.: Neurogenesis, inflammation and behaviour. *Brain Behav. Imm.* 2013, 27, 22. – 8. Kołaczowska E.: Zapalenie (ostre) jako reakcja korzystna dla organizmu - historia badań a najnowsze osiągnięcia. *Kosmos* 2007, 56, 1-2, 27. – 9. Konsman J. P., Tridon V., Dantzer R.: Diffusion and action of intracerebroventricularly injected interleukin-1 in the CNS. *Neurosci.* 2000, 101, 4, 957. – 10. Levine T. B., Levine A. B.: *Inflammation. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease*, Second Edition 2012, DOI: 10.1002/9781118480045.ch9.
11. Maier S. F.: Bi-directional immune-brain communication: implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav. Immun.* 2003, 17, 2, 69. – 12. Malysheva K., de Rooij K., Lowik C. W. G., Beaten D. L., Rose-John S., Stoika R., Korchynskiy.: Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts. *Croat. Med. J.* 2016, 57, 89. – 13. Medzhitov R., Janeway C. A. Jr.: Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. *Semin Immunol* 1998, 10, 351. – 14. Monteleone M., Stow J. L., Schroder K.: Mechanisms of unconventional secretion of IL-1 family cytokines. *Cytokine* 2015, 74, 2, 213. – 15. Quan N., Whiteside M., Herkenham M.: Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expres-

sion in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neurosci.* 1998, 83, 1, 281. – 16. Ryan G. B, Majano G.: Acute inflammation, a review. *Am. J. Pathol.* 1977, 86, 1, 183. – 17. Yabuuchi K., Minami M., Katsumata S., Satoh M.: Localization of type I interleukin-1 receptor mRNA in the rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994, 27, 1, 27.

K. Czerwiec, D. Myślińska, A. Wądołowska, J. Ruciński, M. Podlaha, A. Kosiński, M. Grzybiak

CHARACTERISTIC OF INFLAMMATORY MEDIATORS  
– THE ROLE OF INFLAMMATORY CYTOKINES

Summary

Interleukin 1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) are typical examples of multifunctional cytokines involved in the regulation of immune response, hematopoiesis and inflammation [4]. The peripheral immune activation induces microglial cells and macrophages of the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Both peripheral and intraventricular administration of these cytokines trigger central symptoms of acute phase reaction, including fever, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depression, as well as autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and mesangial proliferative glomerulonephritis.

Adres: mgr Katarzyna Czerwiec  
e-mail: [kasia0001@poczta.onet.pl](mailto:kasia0001@poczta.onet.pl)