

Katarzyna Kuzior¹, Wojciech Gorczyca^{1,2}

¹ Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-200 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska

² Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im Ludwika Hirszfelda, Wrocław

Odruch zapalny jako przykład współzależności pomiędzy układem odpornościowym i nerwowym

Abstrakt

Odruch zapalny jest neurofizjologicznym mechanizmem regulującym układ odpornościowy. Odśrodkowe odgałęzienie odruchu, określane jako cholinergiczna ścieżka przeciwzapalna, hamuje stan zapalny poprzez wydzielanie acetylocholiny. Neuroprzebieżnik ten wiąże się z podjednostką $\alpha 7$ receptorów nikotynowych dla acetylocholiny, które znajdują się na powierzchni makrofagów, i w ten sposób tłumi syntezę cytokin prozapalnych. Agoniści cholinergiczni hamują produkcję cytokin i chronią przed chorobami związanymi z nadmiernym uwalnianiem tych mediatorów. Stymulacja nerwu błędnego zapobiega uszkodzeniom wywołanym przez wydzielanie cytokin w doświadczalnych modelach sepsy, endotoksemii, zapalenia stawów oraz innych chorób zapalnych.

Słowa kluczowe: odruch zapalny, cholinergiczna ścieżka przeciwzapalna, nerw błędny, stan zapalny, acetylocholina, podjednostka $\alpha 7$ receptorów nikotynowych dla acetylocholiny, cytokiny prozapalne, układ odpornościowy, układ nerwowy.

Wstęp

Układ odpornościowy i układ nerwowy należą do głównych systemów naszego organizmu. Wzajemne oddziaływanie pomiędzy układem nerwowym i układem immunologicznym jest zasadnicze dla utrzymania homeostazy wewnątrz organizmu. Obydwa układy odgrywają również ważną rolę w procesie obrony przed patogenami oraz innymi negatywnymi czynnikami pochodzącymi ze środowiska. Badania naukowe ostatnich lat dowodzą, że układ immunologiczny wpływa na aktywność ośrodkowego układu nerwowego (CNS) i odwrotnie: „wiadomości” z mózgu modulują funkcje odpornościowe.

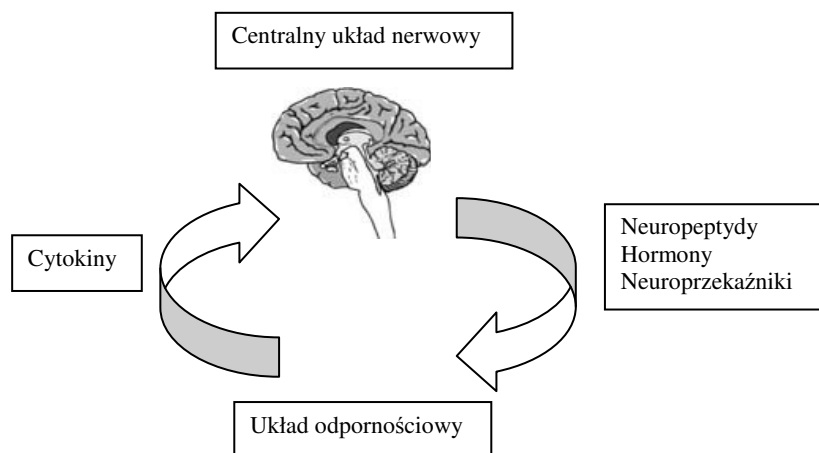
Zarówno obniżona, jak i nadmierna aktywność układu odpornościowego może prowadzić do stanów chorobowych. Dlatego tak istotna staje się regulacja odpowiedzi odpornościowej. Ważną rolę pełni tu układ nerwowy kontrolując i modulując funkcjonowanie układu odpornościowego. Me-

chanizm odruchu zapalnego jest przykładem immunosupresyjnego działania układu nerwowego.

Powiązania układu odpornościowego i nerwowego

Układ odpornościowy i nerwowy są ściśle powiązane i komunikują się ze sobą by razem odpowiadać za odporność. Komunikacja ta polega na wytwarzaniu specjalnych mediatorów takich jak: cytokiny, neuropeptydy oraz neuroprzekaźniki. Limfocyty i makrofagi wytwarzają głównie cytokiny ale zdolne są również do wydzielania neuropeptydów oraz opioidów. Podobnie komórki układu nerwowego wytwarzają neuropeptydy i neuroprzekaźniki ale w mózgu obserwuje się również ekspresję cytokin. Ponadto komórki obu układów posiadają receptory dla przekaźników, dzięki czemu wzajemnie odbierają sygnały od siebie i mogą na nie odpowiadać^{1, 2, 3, 4, 5}.

Autonomiczny układ nerwowy unerwia centralne i obwodowe narządy limfatyczne. Z zakończeń nerwowych uwalniane są neuroprzekaźniki, które po związaniu z receptorami komórek układu odpornościowego, regulują funkcjonowanie tego układu^{1, 6, 7, 8}.



Ryc. 1. Współzależność centralnego układu nerwowego i układu odpornościowego²

Stan zapalny

Zapalenie (stan zapalny) jest normalną, fizjologiczną odpowiedzią gospodarza na wtargnięcie patogenu do organizmu lub na uszkodzenie tkanek. Objawami klinicznymi są: obrzęk, ból, rumień oraz gorączka⁹. Odpowiedź zapalna ma na celu zneutralizowanie infekcji, naprawę uszkodzeń oraz przyspieszenie gojenia się ran^{10, 11}.

Najdokładniej poznana jest odpowiedź organizmu na infekcje mikrobiologiczne, szczególnie bakteryjne, gdzie patogeny wykrywane są przez receptory wrodzonego układu odpornościowego. Receptory te znane są jako receptory Toll-podobne (TLR, *Toll like receptors*), a ich ekspresja zachodzi na powierzchni takich komórek jak: tkankowe makrofagi, komórki tuczne oraz komórki dendrytyczne. Rozpoznanie czynników infekcyjnych przez te komórki indukuje wydzielanie mediatorów zapalnych^{12, 13}.

Początek stanu zapalnego charakteryzuje się uwalnianiem prozapalnych mediatorów, takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), IL-1 β , cząsteczki adhezyjne oraz czynniki naczynioaktywne. Wczesne uwalnianie cytokin prozapalnych przez aktywowane makrofagi odgrywa zasadniczą rolę w uruchamianiu miejscowej odpowiedzi zapalnej. Jednakże nadmierna produkcja tych cytokin oraz białka wysokiej mobilności (HMGB1, *high mobility group B1*) może być bardziej szkodliwa niż czynnik wywołujący zapalenie i prowadzić do chronicznego stanu zapalnego. Może zwiększać uszkodzenie tkanek, obniżać ciśnienie krwi, przyczyniać się do powstania wielu chorób autoimmunizacyjnych, a nawet prowadzić do śmierci. Dlatego też odpowiedź zapalna musi być kontrolowana i równoważona przez czynniki przeciwzapalne, takie jak IL-4, IL-10 oraz transformujący czynnik wzrostu TGF- β . Ponadto cytokiny prozapalne TNF- α oraz IL-1 β są cząsteczkami sygnałowymi aktywującymi mechanizmy modulujące zapalenie. W mechanizmach tych uczestniczy oś HPA oraz współczulny układ nerwowy (SNS), kontrolując stan zapalny. Również nerw błędny pełni rolę przeciwzapalną, a mechanizm wykorzystujący jego działanie nazwany jest cholinergiczną ścieżką przeciwzapalną, która hamuje stan zapalny¹¹.

Mediatory zapalne powodują zmiany w śródbłonku naczyń krwionośnych oraz indukują ekspresję powierzchniowych cząsteczek adhezyjnych. Komórki odpowiedzi zapalnej łączą się z cząsteczkami adhezyjnymi, a następnie opuszczają naczynia i migrują do miejsca zapalenia. Tam zwalczają czynniki infekcyjne oraz mogą wspomagać procesy naprawcze. Szczególnie TNF- α oraz IL-1 β wzmagają ekspresję cząsteczek adhezyjnych^{12, 14}.

Gdy przyczyna zapalenia zostanie usunięta lub pozostaje pod kontrolą to stan zapalny ulega wygaszeniu i uaktywniają się mechanizmy naprawcze. Czynniki przeciwzapalnymi uwalnianymi przez oś HPA są glikokortykosteroidy, które hamują wytwarzanie wielu mediatorów prozapalnych. Neuropeptydy wyciszają proces zapalny, działając jako inhibitory proliferacji i migracji limfocytów T. Po zneutralizowaniu stanu zapalnego następuje uruchomienie procesów naprawczych, w których uczestniczą różne komórki. Są to między innymi fibroblasty oraz makrofagi, które wytwarzają kolagen konieczny do naprawy uszkodzonych tkanek¹⁴.

Odruch zapalny

Odruch zapalny to neurofizjologiczny mechanizm, który reguluje układ immunologiczny. Jest to koncepcja wskazująca na udział układu nerwowego w koordynowaniu i modulowaniu uwalniania cytokin podczas odpowiedzi odpornościowej. W mechanizmie biorą udział odgałęzienia dośrodkowego (czuciowego) oraz odśrodkowego (ruchowego) nerwu błędnego^{15, 16}.

Odruch zapalny jest fizjologiczną ścieżką w której autonomiczny układ nerwowy wykrywa obecność bodźców zapalnych i moduluje produkcję cytokin. Sygnał dośrodkowy dociera do mózgu i aktywuje sygnał odśrodkowy – cholinergiczną ścieżkę przeciwzapalną, czyli najważniejszy komponent odruchu^{17, 18}.

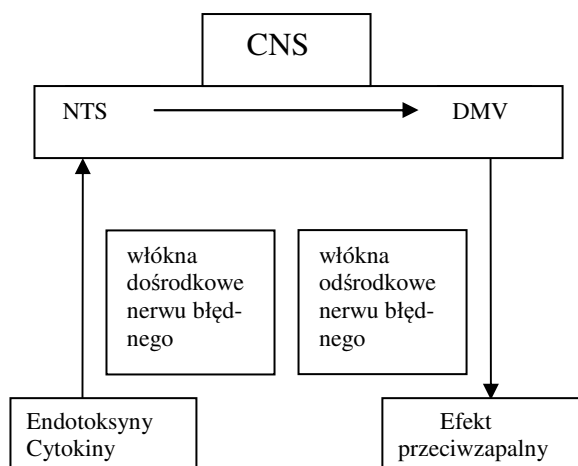
Działanie odruchu zapalnego jest natychmiastowe, miejscowe oraz zintegrowane w odróżnieniu od dobrze poznanej humoralnej regulacji stanu zapalnego¹⁸. Nerw błędny to główny nerw przywspółczulnego układu nerwowego. Za pomocą odprowadzających włókien nerwowych reguluje takie funkcje jak praca serca, czy funkcjonowanie układu pokarmowego. Większość włókien nerwowych nerwu błędnego (około 80%) to jednak włókna czuciowe¹⁹, które gromadzą informacje z dróg oddechowych, serca, wątroby i przewodu pokarmowego przez receptory reagujące na zmiany ciśnienia i temperatury⁹.

Ostatnie badania wykazują, iż komponent dośrodkowy nerwu błędnego dostarcza do mózgu informacji dotyczących procesów zapalnych występujących w organizmie⁹, gdyż neurony nerwu błędnego posiadają na swojej powierzchni receptory dla cytokin prozapalnych np. dla IL-1 β ⁸. Następnie poprzez odśrodkowe włókna nerwowe następuje odpowiedź autonomicznego układu nerwowego w czasie rzeczywistym prowadząca do utrzymania homeostazy⁹.

Dośrodkowe włókna nerwu błędnego dostają się rdzeniem przedłużonym do pnia mózgu, gdzie w jądrze pasma samotnego (NTS, *nucleus tractus solitarius*) mają swój koniec. Informacja dostarczona do NTS jest doprowadzana do jądra grzbietowo ruchowego nerwu błędnego (DMV, *dorsal motor nucleus of the vagus*), gdzie ma swój początek komponent odśrodkowy nerwu błędnego. Połączenie pomiędzy NTS i DMV koordynuje sygnał dośrodkowy i odpowiedź odśrodkową^{9, 11, 19}.

Mediatory zapalne oraz endotoksyny bakteryjne aktywują sygnał odgałęzienia dośrodkowego nerwu błędnego, który przenoszony jest przez rdzeniowy twór siatkowy, miejsce sinawe, podwzgórze oraz grzbietowy kompleks nerwu błędnego i ostatecznie prowadzi do uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) z przedniego płata przysadki mózgowej^{15, 16}. Hormon ten oddziałuje na korę nadnerczy i pobudza ją do wytwarzania glikokortykosteroidów, u ludzi szczególnie kortyzolu². Doprowadzający sygnał nerwowy pobudza wzrost miejscowego poziomu glikokortykosteroidów, które hamują wydzielanie cytokin prozapalnych¹⁶. Glikokortykosteroidy

wywierają swój efekt poprzez cytozolowe receptory GR, które należą do nadrodziny hormonalnych receptorów jądrowych. Są to czynniki transkrypcyjne zależne od ligandu. GR regulują ekspresję genów przez oddziaływanie ze specjalnymi sekwencjami promotorowymi DNA, zwanymi elementami odpowiedzi glikokortykosteroidów. Przeciwwzapalny wpływ tych hormonów wynika z negatywnych interakcji z czynnikami transkrypcyjnymi: jądrowym czynnikiem NF- κ B oraz aktywatorem białka-1 AP-1, które są scharakteryzowane jako czynniki wzmacniające ekspresję cytokin prozapalnych^{20, 21}.



Ryc. 2. Schemat odruchu zapalnego⁹

Odśrodkowy ruchowy łuk odruchu zapalnego nazwany został cholinergiczną ścieżką przeciwwzapalną, która działa jak inhibitor syntezy cytokin prozapalnych¹⁶.

Cholinergiczna ścieżka przeciwwzapalna

Cholinergiczna ścieżka przeciwwzapalna jest odśrodkowym ramieniem odruchu zapalnego. Składa się z odprowadzającego nerwu błędnego, z zakończeń którego uwalniana jest acetylocholina⁹. Wydzielanie tego mediatora ma miejsce w narządach układu siateczkowo-śródbłonkowego czyli w śledzionie, wątrobie, a także w przewodzie pokarmowym. Uwalnianie acetylocholiny prowadzi do inhibicji stanu zapalnego poprzez supresję syntezy cytokin prozapalnych^{16, 22}.

Acetylocholina jest ważnym neuromodulatorem w mózgu, a także głównym neuroprzebieżnikiem parasympatycznego układu nerwowego, wydzielanym przez pozazwojowe odprowadzające włókna nerwowe¹¹. Syntetyzowana jest

z acetylokoenzymu A i choliny za pomocą enzymu – acetylotransferazy cholinyl²³. Działa przez dwa typy receptorów: muskarynowe (mAChR, sprzężone z białkiem G) oraz nikotynowe (nAChR, bezpośrednio związane z kanałem jonowym)^{10, 23}. Ich ekspresję na swojej powierzchni wykazują limfocyty, makrofagi oraz inne komórki układu immunologicznego. Ponadto wiele komórek jest zdolnych do syntezy acetylocholinyl^{11, 23}.

U ludzi zostało zidentyfikowanych 16 różnych podjednostek nikotynowych receptorów dla acetylocholinyl ($\alpha 1$ -7, $\alpha 9$ -10 oraz $\beta 1$ -4). Jednakże tylko podjednostki $\alpha 1$, $\alpha 7$ oraz $\alpha 9$ należą do receptorów wrażliwych na α -bungarotoksynę (toksyna z jadu węża)¹¹. Badania wykazały, iż kluczowym receptorem dla cholinergicznego ścieżki przeciwzapalnej jest podjednostka $\alpha 7$ receptora nikotynowego dla acetylocholinyl ($\alpha 7$ nAChR), której ekspresję wykazują głównie makrofagi, ale również limfocyty oraz komórki mikrogleju^{9, 16, 24}.

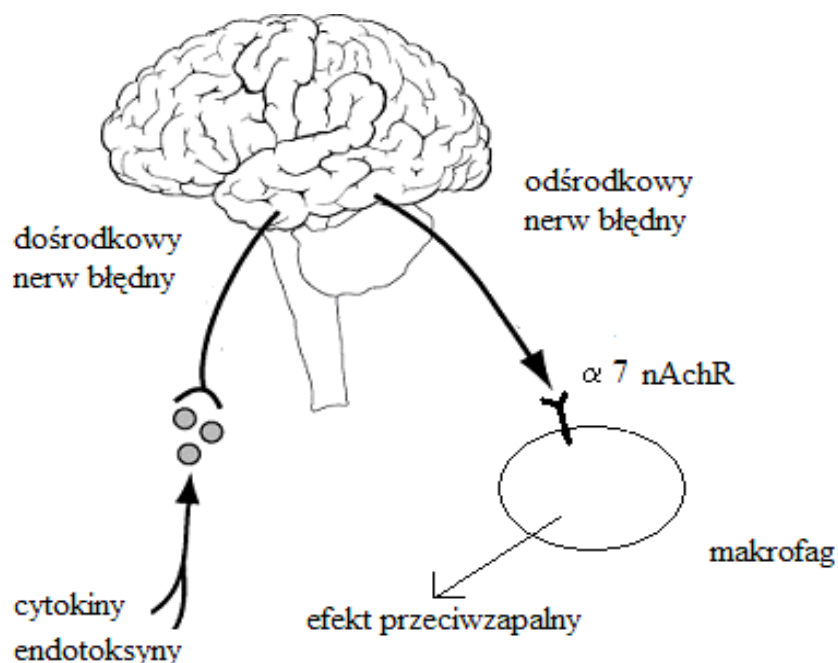
Związanie acetylocholinyl z podjednostką receptora $\alpha 7$ nAChR na powierzchni aktywowanych makrofagów prowadzi do zahamowania syntezy oraz uwalniania cytokin prozapalnych^{9, 10, 11, 16, 24}. Mechanizm tego działania przeciwzapalnego opiera się na inhibicji aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (np. poprzez zmniejszenie transkrypcyjnej aktywności podjednostki p65), który jest kluczowy dla wytwarzania cytokin prozapalnych^{16, 18, 19, 24}. Ponadto acetylocholina poprzez związanie z receptorem $\alpha 7$ nAChR stymuluje ścieżkę syntezy cytokin antyzapalnych (JAK-STAT) przez aktywację czynnika transkrypcyjnego STAT3^{16, 24}.

Aktywacja nerwu błędnego stymuluje wydzielanie acetylocholinyl, która hamuje produkcję prozapalnych cytokin takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , *tumour necrosis factor*), IL-1 β , IL-6 przez makrofagi aktywowane lipopolisacharydem (LPS)^{9, 10, 11}, ale nie hamuje wytwarzania IL-10 – cytokiny antyzapalnej¹⁶.

Eksperymentalna aktywacja cholinergicznego ścieżki przeciwzapalnej przez bezpośrednią elektryczną stymulację odśrodkowego nerwu błędnego hamuje syntezę TNF- α w wątrobie, śledzionie oraz sercu i zmniejsza stężenie tego mediatora prozapalnego podczas zakażenia bakteryjnego^{15, 16}.

Wagotomia czyli usunięcie lub zerwanie nerwu błędnego znacząco zwiększa wytwarzanie TNF- α w odpowiedzi na bodźce immunologiczne i uwrażliwia zwierzęta na letalne działanie endotoksyn bakteryjnych^{15, 16}.

W porównaniu z makrofagami, monocyty są odporne na działanie przeciwzapalnej acetylocholinyl. Tylko stężenie agonistów cholinergicznyl większe niż normalnie występujące w organizmie hamuje syntezę cytokin w monocytach. Receptory u makrofagów wykazują odmienną aktywność od receptorów muskarynowych zidentyfikowanych na limfocytach oraz komórkach krwi.



Rys. 3. Odruch zapalny. Cholinergiczna ścieżka przeciwzapalna¹⁶

Wrażliwość makrofagów na acetylocholinę sugeruje, że poza komórkami nerwowymi również inne produkujące ten neuroprzebieżnik (komórki nabłonka, limfocyty T oraz komórki śródbłonka) mogą również uczestniczyć w modulowaniu funkcji sąsiadujących, tkankowych makrofagów¹⁵.

Ostatnie badania wykazały, iż receptory muskarynowe w mózgu uczestniczą w wyciszaniu reakcji zapalnej poprzez aktywację ścieżki cholinergicznej^{9, 10, 24}. Podanie do komór mózgu muskaryny lub agonisty receptora muskarynowego M₁: McN-A-343 obniżało poziom TNF- α w surowicy szczurów z endotoksemią. Podanie metokraminy, antagonisty receptora M₂ zwiększało wydzielanie acetylocholino w mózgu i w następstwie osłabiało wytwarzanie TNF- α w organizmie szczurów i zwiększało aktywność nerwu błędnego. Receptory muskarynowe w mózgu poprzez aktywację cholinergicznej ścieżki przeciwzapalnej modulują produkcję cytokin. Natomiast obwodowe receptory muskarynowe nie mają wpływu na aktywność przeciwzapalną, gdyż podanie dożylnie muskaryny nie wpływało na obniżenie uwalniania TNF- α u szczurów z endotoksemią⁹.

Terapeutyczne zastosowanie

Scharakteryzowanie cholinergicznej ścieżki przeciwzapalnej dostarczyło nowego podłoża dla lepszego zrozumienia i leczenia chorób zapalnych⁹. Terapia przeciwzapalna opiera się głównie na bezpośredniej supresji cytokin prozapalnych. Toteż stymulacja nerwu błędnego i ścieżki antyzapalnej powinna przynosić pożądane efekty¹¹.

Badania wykazały, iż podanie nikotyny pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego znacząco łagodziło objawy w porównaniu z grupą kontrolną, u której zastosowano konwencjonalną terapię^{9, 15, 24}. Jednakże wiązało się z wystąpieniem objawów ubocznych, a także zwiększonym ryzykiem zapadalności na inne choroby^{9, 24}. Rozwój agonistów podjednostki $\alpha 7$ cholinergicznego receptora nikotynowego pozwoli na ich wykorzystanie w przyszłych badaniach klinicznych przeciwko chorobom charakteryzującym się ostrym lub chronicznym stanem zapalnym oraz o podłożu autoimmunizacyjnym jak reumatoidalne zapalenie stawów⁹.

Elektryczna stymulacja nerwu błędnego jest zatwierdzoną klinicznie metodą leczenia i wykorzystuje się ją w przypadku chorób opornych na leki takich jak epilepsja czy depresja. W przeciwieństwie do podawania agonistów cholinergicznych, stymulacja nerwu błędnego może być bardziej precyzyjną terapeutyczną metodą regulacji chorób zapalnych. Wykorzystuje anatomiczną dystrybucję włókien nerwowych, które docierają do specyficznych organów i komórek, stanowiących docelowe miejsce działania. Leczenie chorób z niekontrolowanym zapaleniem w narządach unerwionych przez nerw błędny takich jak jelito we wspomnianym wcześniej wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego mogłoby stanowić przewagę nad terapią z wykorzystaniem nikotyny⁹.

Cholina, produkt hydrolizy acetylocholino, jest endogennym i selektywnym agonistą podjednostki $\alpha 7$. Leczenie z wykorzystaniem choliny, zarówno w diecie bogatej w cholinę u szczurów oraz po podaniu dożylnym psom, dawało ochronę przed szokiem indukowanym endotoksynami⁹.

Choroba Alzheimera i inne degeneracyjne choroby mózgu charakteryzują się niedoborem cholinergicznym oraz zmniejszoną aktywnością nerwu błędnego. Badania wskazują, że działający ośrodkowo agoniści cholinergiczni w leczeniu choroby Alzheimera mogą modulować obwodową odpowiedź odpornościową przez stymulowanie mózgu do aktywacji cholinergicznej ścieżki przeciwzapalnej²⁴.

Farmakologiczna aktywacja cholinergicznej ścieżki przeciwzapalnej

Zastosowanie czynników farmakologicznych może prowadzić do aktywacji nerwu błędnego oraz ścieżki przeciwzapalnej. Badania wykazały, iż podawanie

niesteroidowych leków przeciwzapalnych takich jak: aspiryna, indometacyna czy ibuprofen powodowało znaczący wzrost aktywności nerwu błędnego¹⁵.

Farmakologiczny czynnik CNI-1493 (semapimod), pierwotnie opisywany był jako inhibitor aktywacji makrofagów oraz uwalniania TNF- α ^{11, 15, 16}. CNI-1493 aktywuje nerw błędny i cholinergiczną ścieżkę przeciwzapalną, a w konsekwencji hamuje syntezę TNF- α podczas miejscowego oraz systemowego stanu zapalnego w badaniach na modelach zwierzęcych^{11, 15}. Czynnik ten podany szczurom z endotoksemią powodował inhibicję szoku indukowanego endotoksynami, a także redukował poziom cytokin prozapalnych TNF- α , IL-1 β , IL-6 w płucach i śledzionie oraz chronił przed letalnym działaniem sepsy¹⁶. Ponadto CNI-1493 znacznie zmniejszał stopień zaawansowania choroby w badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna^{11, 15}.

Badania prowadzone na szczurach z endotoksemią pokazały, iż niewielkie dawki czynnika CNI-1493 podane bezpośrednio do mózgu, znacznie hamowały uwalnianie TNF- α , stąd poziom tej cytokiny w surowicy ulegał obniżeniu^{11, 15, 16}. CNI-1493 wykazuje aktywność jedynie w przypadku nienaruszonego nerwu błędnego. Szczury z uszkodzonym nerwem błędnym otrzymujące CNI-1493 charakteryzowały się nadmiernym poziomem TNF- α podczas endotoksემii¹⁶.

Istnieją dwa potencjalne mechanizmy przez które CNI-1493 aktywuje odśrodkowy sygnał nerwu błędnego. Czynnik ten może uzyskiwać dostęp do jądra grzbietowo ruchowego nerwu błędnego (DMV) i bezpośrednio aktywować cholinergiczną ścieżkę przeciwzapalną. Drugi mechanizm zakłada, iż CNI-1493 działa pośrednio poprzez aktywację innych neuronów lub wyższych struktur mózgu¹¹.

Potencjalna terapia chorób zapalnych

Badania przedkliniczne z wykorzystaniem modeli zwierzęcych miejscowych i systemowych chorób skupione są na stymulowaniu nerwu błędnego lub aktywowaniu cholinergicznej ścieżki przeciwzapalnej by zminimalizować szkodliwy wpływ cytokin¹⁶.

Sepsa

Sepsa jest letalnym syndromem chorobowym, który rozwija się po infekcji lub zranieniu. W rezultacie następuje nadmierna produkcja cytokin prozapalnych, co pośrednio może prowadzić do uszkodzenia narządów^{16, 24}.

Stymulacja nerwu błędnego u myszy z septycznym, bakteryjnym zapaleniem otrzewnej zmniejszała poziom w surowicy białka wysokiej mobilności HMGB1, które jest mediatorem letalności sepsy i w konsekwencji zwiększała szanse przeżycia. Wagotomia podwyższała poziom TNF- α , IL-1 β oraz IL-6,

pogłębiała uszkodzenia wątroby, nasilała przenikanie neutrofilii i makrofagów do otrzewnej, co prowadziło do zwiększonej umieralności⁹.

Zastosowanie cholinergicznym agonistów może wykazywać pożądany terapeutyczny efekt podczas leczenia sepsy. Podanie nikotyny redukowało ilość HMGB1, a selektywny agonista receptora $\alpha 7nAChR$: GTS-21 zwiększał szanse przeżycia poprzez redukcję poziomu TNF- α i HMGB1 oraz zmniejszenie migracji neutrofilii do jamy otrzewnowej⁹.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki charakteryzuje się podwyższonym poziomem cytokin w surowicy, a także aktywacją komórek układu odpornościowego. Może prowadzić do uszkodzeń innych organów, a nawet śmierci⁹.

Wagotomia skutkowała zwiększonym poziomem markerów zapalnych u myszy z ostrym zapaleniem trzustki, co wskazuje na przeciwzapalny charakter nerwu błędnego^{9, 16, 24}.

Aktywacja cholinergicznym ścieżki przeciwzapalnej przez podanie selektywnego agonisty receptora $\alpha 7nAChR$: GTS-21 redukowało stopień zaawansowania choroby^{9, 24}.

Eksperymentalne zapalenie stawów

Po stymulacji nerwu błędnego u zwierząt doświadczalnych z obrzękiem łap wywołanym karagenem obserwowano zahamowanie tworzenia się obrzęku oraz inhibicję produkcji cytokin w strefie zapalnej^{16, 24}.

U myszy z podskórnym stanem zapalnym spowodowanym podaniem karagenu, stymulacja nerwu błędnego znacząco hamowała migrację neutrofilii do miejsca zapalnego²⁴.

Nerw błędny nie unerwia bezpośrednio obszarów stanu zapalnego stawów, ale najprawdopodobniej stymulacja nerwu obniża miejscową odpowiedź zapalną przez hamowanie produkcji cytokin w układzie siateczkowo-śródbłonkowym oraz zmianę kierunku migracji neutrofilii^{16, 24}.

Podsumowanie

Układ odpornościowy i nerwowy są ze sobą ściśle powiązane i współpracują w celu utrzymania homeostazy w organizmie.

Stan zapalny jest prawidłową odpowiedzią organizmu na wtargnięcie patogenu lub uszkodzenie tkanek i charakteryzuje się wydzielaniem cytokin prozapalnych. Jednakże nadmierne wydzielanie tych cząsteczek może prowadzić do chronicznego stanu zapalnego, chorób autoimmunizacyjnych, a nawet śmierci. Stąd tak istotna staje się regulacja odpowiedzi zapalnej. Odruch zapalny jest

mechanizmem kontrolującym odpowiedź odpornościową i jednocześnie stanowi przykład powiązań pomiędzy dwoma układami.

Endotoksyny i nadmierna produkcja cytokin pobudzają nerw błędny do wydzielania acetylocholino, która po związaniu z podjednostką $\alpha 7$ receptora nikotynowego dla acetylocholino na powierzchni makrofagów, hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych. Układ nerwowy poprzez cholinergiczną ścieżkę przeciwzapalną reguluje nadmierną odpowiedź zapalną działając immunosupresyjnie.

Wiedza o odruchu zapalnym może być wykorzystana w terapii chorób zapalnych oraz autoimmunizacyjnych, w których dotychczasowe leczenie nie przynosi rezultatów.

Literatura

1. Masek K., Slansky J., Petrovicky P., Hadden J.W., Neuroendocrine immune interactions in health and disease, *International Immunopharmacology* 3, 2003, s. 1235–1246.
2. Ziemssen T., Kern S., Psychoneuroimmunology – cross-talk between the immune and nervous systems, *J. Neurol.* 254, 2007, s. II/8–II/11.
3. Rettori V., Neuroimmune interactions, *Exp. Physiol.* 92, 2007, s. 799–800.
4. Mix E., Goertsches R., Zettl U.K., Immunology and neurology, *J. Neurol.* 254, 2007, s. II/2–II/7.
5. Haddad J.J., On the mechanisms and putative pathways involving neuroimmune interactions, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 370, 2008, s. 531–535.
6. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S., The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system, *Pharmacol. Rev.* 52, 2000, s. 595–638.
7. Nance D.M., Sanders V.M., Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007), *Brain Behav. Immun.* 21, 2007, s. 736–745.
8. Nakanishi M., Furuno T., Molecular basis of neuroimmune interaction in an *in vitro* coculture approach, *Cellular and molecular immunology* 5, 2008, s. 249–259.
9. Rosas - Ballina M., Tracey K.J., Cholinergic control of inflammation, *J. Intern. Med.* 265, 2009, s. 663–679.
10. Pavlov V.A., Tracey K.J., Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway, *Biochemical Society Transaction* 34, 2006, s. 1037–1040.
11. Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J., The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation, *Molecular Medicine* 9, 2003, s. 125–134.

12. Medzhitov R., Origin and physiological roles of inflammation, *Nature* 454, 2008, s. 428–435.
13. Medzhitov R., Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame, *Cell* 140, 2010, s. 771–776.
14. Lydyard R.M., Whelan A., Fanger M.W., *Krótkie wykłady: immunologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001.
15. Tracey K.J., The inflammatory reflex, *Nature* 420, 2002, s. 853–859.
16. Oke S.L., Tracey K.J., From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex, *J. Leukoc. Biol.* 83, 2008, s. 512–517.
17. Czura C.J., Tracey K.J., Autonomic neural regulation of immunity, *J. Intern. Med.* 257, 2005, s. 156–166.
18. Andersson J., The inflammatory reflex – Introduction, *J. Intern. Med.* 257, 2005, s. 122–125.
19. Thayer J.F., Neural concomitants of immunity - Focus on the vagus nerve, *NeuroImage* 47, 2009, s. 908–910.
20. Eskandari F., Webster J.I., Sternberg E.M., Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases, *Arthritis Res. Ther.* 5, 2003, s. 251–265.
21. Tait A.S., Butts C.L., Sternberg E.M., The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory autoimmune and infectious disease, *J. Leukoc. Biol.* 84, 2008, s. 924–931.
22. Thayer J.F., Vagal tone and the inflammatory reflex, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76, 2009, s. S23–S26.
23. Furi T., Takada-Takatori Y., Kawashima K., Basic and Clinical Aspects of Non-neuronal Acetylcholine: Expression of an Independent, Non-neuronal Cholinergic System in Lymphocytes and Its Clinical Significance in Immunotherapy, *J. Pharmacol. Sci.* 106, 2008, s. 186–192.
24. Tracey K.J., Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway, *J. Clin. Invest.* 117, 2007, s. 289–296.

Katarzyna Kuzior, Wojciech Gorczyca

The inflammatory reflex as example cooperation between immune and nervous system

Abstract

The inflammatory reflex is a neurophysiological mechanism that regulates the immune system. The efferent branch of the reflex, termed the cholinergic anti-inflammatory pathway, inhibits inflammation through release acetylcholine. This neurotransmitter binds to $\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptors on macrophages and suppresses proinflammatory cytokines synthesis. Cholinergic agonists inhibit cytokine production and protect against cytokine-mediated diseases. Stimulation of the vagus nerve prevents the damaging effects of cytokine release in experimental sepsis, endotoxemia or arthritis and other inflammatory diseases.

Keywords: inflammatory reflex, cholinergic anti-inflammatory pathways, vagus nerve, inflammation, acetylcholine, $\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptors, proinflammatory cytokines, immune system, nervous system