

Rola cytokin z rodziny interleukiny-1 w transmisji nocyceptywnej

The role of interleukin-1 family of cytokines in nociceptive transmission

Dominika Piłat, Joanna Mika

Zakład Farmakologii Bólu, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Kraków

ABSTRACT: IL-1 family of cytokines, is a group of several proteins which are involved in regulation of immune response. It has been shown that members of that family, especially: IL-1 α , IL-1 β , IL-18 and IL-33 act as mediators in nociceptive transmission and play a crucial role in pathogenesis of multiple diseases. The discovery of IL-1Ra, naturally occurring antagonist of IL-1 receptor (IL-1RI i IL-1RII) and IL-18 binding protein has led to many studies involving use of recombinant receptor antagonist in pain therapy or in treatment of such a diseases as: rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, skin diseases or diabetes.

KEY WORDS: interleukin-1 • IL-1 • nociception • antiinterleukin-1 therapy

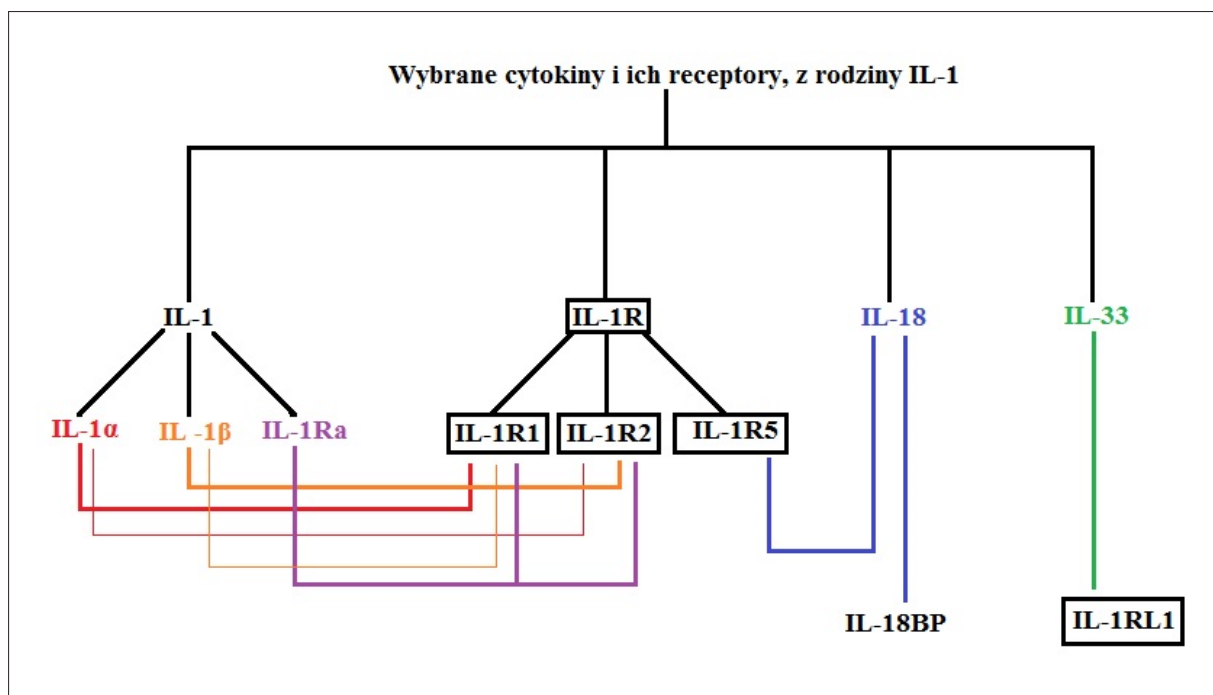
STRESZCZENIE: Rodzina Interleukiny-1 to rodzina kilkunastu, należących do cytokin, cząsteczek białkowych zaangażowanych głównie w regulację odpowiedzi odpornościowej. Udokumentowano, że członkowie tej rodziny, w szczególności: IL-1 α i -1 β , IL-18 oraz IL-33 pełnią istotne funkcje w mediowaniu transmisji nocyceptywnej oraz w patogenezie wielu chorób. Odkrycie naturalnie występującego antagonisty (IL-1 Ra) receptorów z rodziny IL-1 (IL-1RI i IL-1RII) oraz białka wiążącego IL-18, doprowadziło do rozpoczęcia szeregu badań nad zastosowaniem zrekombinowanych antagonistów w leczeniu bólu czy zapobieganiu postępu choroby w takich schorzeniach jak, m.in.: reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, choroby skóry czy cukrzyca.

SŁOWA KLUCZE: interleukina-1 • nocycepcja • terapia skierowana przeciwko cytokinom z rodziny IL-1

WSTĘP

Cytokiny są grupą małych, rozpuszczalnych lub błonowych białek sygnałowych. Dzielą się na wiele podgrup, złożonych z cząsteczek wykazujących różnorodne działanie biologiczne. Grupa cytokin należących do rodziny interleukiny 1 (IL-1) odgrywa ważną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej [3]. Cytokiny z rodziny IL-1 opisywane są jako endogenne czynniki pirogenne, mediatory leukocytów, limfocytów, komórek β - trzustki czy osteoklastów. Biorą również udział w regulacji wzrostu komórek, regeneracji tkanek i powstawaniu przewlekłego stanu zapalnego [10]. Uważa się jednak, że główną rolą cytokin

z rodziny IL-1 jest udział w procesach zapalnych oraz potęgowaniu percepcji bólu [36, 44]. Do rodziny interleukiny 1 (Ryc. 1) zalicza się IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 wraz z ich receptorami (IL-1R) oraz antagonistą receptora IL-1Ra [6]. IL-36 jest to grupa interleukin pierwotnie nazywanych IL-1F5 - IL-1F10, która wywiera efekty prozapalne, ale głównie w skórze [14, 20], lecz ich udział w transmisji nocyceptywnej nie został jeszcze dokładnie zbadany. Interleukiny-1 działają poprzez receptory z rodziny IL-1 (IL-1R1 - IL-1R10). Są one aktywne w formie heterodimerowych kompleksów, złożonych z łańcucha białkowego wiążącego ligand, który po związaniu cytokiny przyłącza kolejny, dodatkowy łańcuch [4].



Rycina 1. Wybrane, ważne dla transmisji nocyceptywnej, cytokiny z rodziny IL-1 wraz z receptorami (w ramce)

CHARAKTERYSTYKA CYTOKIN Z RODZINY IL-1, WAŻNYCH W PROCESACH NOCYCEPCJI

Interleukina-1α i -1β

Ze względu na podobieństwo w aktywności biologicznej oraz oddziaływanie przez te same receptory, IL-1α oraz IL-1β często opisywane są jako jedna interleukina - IL-1 [6]. Badania porównawcze genów IL-1α, IL-1β oraz antagonisty ich receptora, IL-1Ra, doprowadziły do ustalenia ich drzewa genealogicznego. Ustalono, że kodujące je geny wywodzą się od wspólnego przodka, a jego poszczególne postacie powstawały na skutek duplikacji [13]. IL-1α oraz IL-1β powodują głównie efekty prozapalne, działając poprzez receptory z grupy IL-1R, w której wyróżniamy IL-1R1 oraz IL-1R2. IL-1α ma większe powinowactwo do IL-1R1, natomiast IL-1β do IL-1R2 [3]. Obie interleukiny posiadają również znaczące różnice. Synteza IL-1α zachodzi w monocytach, makrofagach, neutrofilach, limfocytach, komórkach glejowych, keranocytach czy komórkach śródbłonna [6, 64]. IL-1α związana jest z błoną komórkową i stąd wykazuje działanie lokalne, natomiast IL-1β jest wydzielana do krwi, więc działa ogólnoustrojowo i jest szczególnie wiązana z efektami prozapalnymi. IL-1β syntetyzowana jest głównie w makrofagach i monocytach; wydzielana jest też przez astrocyty i komórki mikrogleju [17], i jest jedną z pierwszych cytokin pojawiających się podczas stanu zapalnego [64]. Jest ona zdolna do indukowania wydzielania innych cytokin prozapalnych, takich jak interferon γ (IFN-γ), IL-6, czy czynnika martwicy nowotworu TNF (*Tumor Necrosis Factor*). IL-1β wpływa również na procesy odpowiedzi swoistej, indukując wydzielanie IL-6 przez limfocy-

ty T oraz wpływając na rozwój limfocytów B. IL-1β aktywuje leukocyty oraz wiele innych komórek nie związanych bezpośrednio z układem odpornościowym, bierze bowiem udział także w przebudowie tkanek i syntezie białek ostrej fazy [64]. Geny kodujące IL-1α oraz IL-1β podlegają także różnorodnej regulacji w odpowiedzi na czynniki środowiskowe, co powoduje powstawanie różnic w tworzeniu odpowiedzi immunologicznej. I tak, w badaniach nad myszami *knockout* wykazano, że IL-1α ma istotny wpływ na aktywność limfocytów T w alergii kontaktowej oraz na indukcję immunoglobulin E (IgE) po immunizacji albuminami, natomiast IL-1β przypisuje się głównie rolę przy powstawaniu gorączki. Obie interleukiny pobudzają bazofile do wydzielania histaminy oraz aktywują komórki dendrytyczne; wspomagają również odpowiedź komórek T oraz są kluczowe w powstawaniu komórek Th17 oraz silnie aktywują proliferację limfocytów B [64]. W warunkach fizjologicznych, zarówno IL-1α oraz IL-1β występują w niskich stężeniach natomiast w stanie patologicznym ich poziom podnosi się, co może prowadzić do wystąpienia wystąpienie gorączki, wysypki a nawet zapalenia stawów [6, 64]. Co ciekawe wykazano, że nardzeniowe podanie IL-1β powoduje powstawanie alodynii, czyli powstawaniu wrażenia bólu w odpowiedzi na bodziec niebólowy i hiperalgezji - nasilonemu odczuwaniu bólu, u szczurów [33, 36, 42]. Ponadto, w pracy Shavit'a [60] doniesiono, że podawanie IL-1β zapobiega analgezji wywoływanej podaniem morfiny u myszy. W wielu badaniach wykazano podwyższony poziom IL-1β w rdzeniu kręgowym, na przykład w stanach zapalnych czy modelach bólu neuropatycznego [51, 66, 75]. W 2008 roku Mika i wsp. po raz pierwszy wykazali bardzo silne podwyższenie poziomu mRNA dla IL-1α, w zwojach korzeni grzbietowych, po

uszkodzeniu nerwu kulszowego. Analiza Western blot wykazała zaś znaczne obniżenie poziomu tego białka. Wysznuło hipotezę, że wzrost transkrypcji genu dla IL-1 α może być mechanizmem kompensującym zwiększone zapotrzebowanie na to białko po uszkodzeniu nerwu. W szczurzym modelu bólu neuropatycznego wykazano, że nardzeniowe podania IL-1 β nie wywołują eskalacji symptomów bólu neuropatycznego, natomiast jednorazowe podanie IL-1 α obniżało alodynię i hiperalgezę rozwijające się po podwiązaniu nerwu kulszowego [40]. Dane literaturowe donoszą, że IL-1 α jest wydzielana przez komórki glejowe: mikroglej, oligodendrocyty, astrocyty [57, 60, 61] oraz makrofagi i komórki układu odpornościowego [6, 64]. W związku z tym, podwyższony poziom mRNA dla IL-1 α w zwojach korzeni grzbietowych zaobserwowany w tych badaniach [36] może pochodzić od makrofagów lub innych komórek immunologicznych. Dokładna rola IL-1 α i IL-1 β w ośrodkowym układzie nerwowym nie została wykazana, ale obecność IL-1RI na neuronach sensorycznych sugeruje, że te cytokiny mogą mieć bezpośredni wpływ na transmisję nocyceptywną po uszkodzeniu nerwu [40, 42, 46]. Istnieje ogromna ilość danych wykazujących potencjalny związek między IL-1 β , apoptozą neuronalną oraz bólem neuropatycznym [51, 74, 76]. Przeciwnie, IL-1 α wykazuje właściwości przeciwbólowe. Interesujący jest fakt, że IL-1 α oraz IL-1 β działają poprzez ten sam receptor, ale inaczej wpływają na transmisję nocyceptywną oraz odczuwanie bólu [36].

Antagonista receptora interleukiny-1

Trzecim białkiem, które wiąże się z receptorami IL-1RI i IL-1RII, jest naturalny antagonist receptoru interleukiny-1 (IL-1Ra) o właściwościach przeciwzapalnych [13]. Różne kompleksy immunologiczne mogą stymulować wydzielanie IL-1Ra. Według Dinarello (1991) bodźcami, które najczęściej stymulują wytwarzanie tej specyficznej proteiny są endotoksyny bakteryjne [11]. Po związaniu z receptorem hamuje ona przekazywanie sygnału do komórki poprzez uniemożliwienie powstania kompleksu z IL-1RAcP (*interleukin-1 receptor accessory protein*) [2]. IL-1Ra blokuje aktywność IL-1 α i IL-1 β zarówno *in vivo* jak i *in vitro*. W warunkach fizjologicznych poziom IL-1Ra w surowicy pozostaje na niskim poziomie, a jego rola w środowisku niezapalnym pozostaje niezbadana. Wydzielanie tego białka drastycznie wzrasta w przebiegu wielu chorób, nie tylko o podłożu immunologicznym, m.in. w ostrym zawałe mięśnia sercowego, nowotworach czy oparzeniach. Również podawanie w modelach zwierzęcych IL-1Ra, łagodziło lub nawet niwelowało rozwój choroby. U ludzi, takie terapie nie przyniosły aż tak spektakularnych rezultatów, ale zaobserwowano łagodniejszy przebieg wielu ostrych i przewlekłych chorób zapalnych [5]. Co ciekawe, wykazano, że nardzeniowe podania antagonisty IL-1R zapobiega neuronalnej apoptozie i w konsekwencji osłabia rozwój symptomów bólu neuropatycznego [52, 66]. Ponadto, w pracy Shavit'a i współ. [59] doniesiono, że IL-1Ra nasila efekty przeciwbólowe morfiny w bólu neuropatycznym. Ta obserwacja potwierdza wyniki uzyskane w tej samej pracy gdyż zaobserwowano, że nardzeniowe podania IL-1 β znosiły efekt analgetyczny morfiny.

Interleukina-18 (IL-18)

Interleukina 18, początkowo nazywana IL-1 γ , wydzielana jest m.in. przez: makrofagi, komórki dendrytyczne, keranocyty czy komórki nabłonkowe [64]. Podobnie jak IL-1 α , IL-1 β oraz IL-18 syntetyzowane są w postaci nieaktywnego białka prekursorowego, którego uaktywnienie następuje w wyniku trawienia kaspazą 1, ale w przeciwieństwie do prekursora IL-1 β , prekursor IL-18 obecny jest powszechnie w większości komórek zdrowego organizmu [50]. Ponadto produkcja IL-18 w przeciwieństwie do IL-1 α oraz IL-1 β nie wymaga żadnego czynnika stymulującego [64]. Interleukina-18 przejawia zdolności prozapalne [69] oraz odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu IFN- γ przez komórki T oraz NK [64]. Interleukina 18 działa głównie poprzez receptor IL-18R (nazywany również IL-1R5 lub IL-18RI) [4, 64]. W pracy Miyoshi i współ. [37] wykazano wzrost poziomu IL-18R na astrocytach w rdzeniu kręgowym, po uszkodzeniu nerwu, a podawanie przeciwciał skierowanych do IL-18, jak i IL-18R, zmniejszało alodynię wywołaną uszkodzeniem nerwu oraz redukowało fosforylację NF κ B w astrocytach. Odwrotne dane zanotowano podczas nardzeniowego podawania IL-18, gdzie zaobserwowano wzmożony rozwój alodynii oraz aktywacji astrocytów. Dane uzyskane podczas tych eksperymentów sugerują jakoby uszkodzenie nerwu indukowało aktywację NF κ B w astrocytach poprzez receptor dla IL-18, a aktywacja ścieżki sygnałowej IL-18R/NF κ B, przyczyniała się do powstawania nadwrażliwości na bodźce mechaniczne. Zmiany poziomu IL-18 zostały opisane w wielu zespołach chorobowych takich jak choroby autoimmunologiczne, zaburzenia metabolizmu czy nowotwory, w których dochodzi do zaburzenia transmisji nocyceptywnej [9].

Interleukina-18BP

Aktywność IL-18 regulowana jest poprzez rozpuszczalne białko IL-18BP (*IL-18 binding protein*), którego poziom w warunkach fizjologicznych przewyższa ponad 20-krotnie poziom IL-18. Balans ten ulega zmianie podczas procesu zapalnego, przyczyniając się do jego rozwoju [9]. IL-18BP jest naturalnym antagonistą IL-18, kodowanym przez osobny gen. Nie wiąże się ona do IL-18R, ale łączy się z IL-18 powodując jej unieczynnienie [76]. Wstrzyknięcie IL-18BP do krwioobiegu myszy niwelowało indukowane przez IL-18 wytwarzanie IFN γ w odpowiedzi na stymulację LPS [39].

Interleukina-33

Struktura IL-33 (*interleukin-1 family member 1*), inaczej nazywana IL-1F11, jest bardzo podobna do IL-18, jednak w przeciwieństwie do innych członków rodziny IL-1 nie jest syntetyzowana przez leukocyty, a obficie wydzielana w wielu tkankach m.in. w tkance mięśniowej [64]. IL-33 stymuluje wzrost komórek Th2, komórek tucznych, eozynofili i bazofili [55]. Rola IL-33 związana jest głównie z odpowiedzią Th2, ale wpływa ona również na indukcję produkcji IFN γ poprzez komórki NK (*Natural Killer*). Receptorem dla IL-33 jest IL-1RL1 (*interleukin 1 receptor-like 1*), nazywany również ST2 [7, 64]. Szlak sygna-

lizacyjny IL-33/IL-1RL1 oprócz funkcji immunologicznych, jest zaangażowany również w transmisję nocyceptywną. IL-33 aktywuje kaskadę sygnalizacyjną TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , ET-1 (endotelina 1) PGE₂ (prostaglandyna E2), prowadzącą do wystąpienia skórnej i stawowej hiperalgezji. Ponadto, szlak IL-33/IL-1RL1 przyczynia się do powstawania bólu zapalnego, uruchamiając produkcję TNF- α , CXCL1, IL-1 β , ET-1 oraz PGE₂ [68, 77]. Badania prowadzone na myszach [21, 32] potwierdziły te obserwacje, jakoby IL-33 powodowała powstawanie spontanicznego, nagłego bólu u myszy niczym nie traktowanych, obserwowanego jako podnoszenie łapy; w teście podawania formaliny do łapy zanotowano zwiększenie odpowiedzi na ból. Eksperyment z podawaniem przeciwciała skierowanego do IL-1RL1 przyniósł obiecujące rezultaty prowadzące do zaniku rozwoju hiperalgezji u myszy poprzez zredukowanie wydzielania cytokin prozapalnych, w tym: TNF- α , IL-1 β i IFN- γ , ET-1 oraz PGE₂ [21, 68]. Te dane sugerują również udział IL-33 w modulacji odpowiedzi na ból zapalny, wywoływany formaliną, poprzez receptory IL-1RL1 [21] (Ryc. 1).

ZAANGAŻOWANIE CYTOKIN Z RODZINY IL-1 W WYWOŁANIE ZABURZEŃ NOCYCEPTYWNYCH W RÓŻNYCH ZESPOŁACH CHOROBYCH

Proces zapalny jest pierwotnie obronnym mechanizmem organizmu, a dopiero przekroczenie fizjologicznych granic tego procesu może tę reakcję zamienić w szkodliwą. W patogenezie bólu biorą udział przede wszystkim czynniki uwalniane miejscowo w procesach zapalnych w przebiegu infekcji, po uszkodzeniu tkanek, ale także w procesach autoimmunizacyjnych. Kluczowymi dla tego procesu są cytokiny z rodziny IL-1, które są wydzielane w przebiegu zapalenia. Stan zapalny może być początkowo częścią prawidłowej odpowiedzi obronnej organizmu, ale w niektórych przypadkach ta odpowiedź wydłuża się i zaczyna być destrukcyjna dla organizmu, uszkadzając funkcje wybranych tkanek. Cytokiny z rodziny IL-1 wpływają na indukcję komórek T, B oraz mechanizmów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, co nieuchronnie czyni je głównymi składowymi przyczyniającymi się do rozwoju wielu chorób [64].

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się występowaniem bólu i stanu zapalnego w obrębie stawów. Chorzy mogą cierpieć na powracający ból, który w dalszych stadiach choroby może przekształcać się w ból przewlekły. Ponieważ błona maziowa i torebka stawowa są gęsto unerwione, ból może być intensywny i wywołany delikatną stymulacją czy nieznacznym ruchem stawu [8]. W miarę postępu choroby następuje degeneracja stawów, ograniczenie ruchów oraz przedwczesna śmiertelność. Całkowita patogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest jeszcze dokładnie poznana, ale udowodniono, że w rozwoju choroby znaczącą rolę

odgrywają cytokiny z rodziny IL-1, głównie IL-1 α , IL-1 β oraz IL-18. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazuje się również podwyższony poziom cytokiny z innej rodziny interleukin - TNF α [28]. Wykazano, że IL-1 β jest niezbędna do wystąpienia tzw. *collagen-induced arthritis (CIA)* u myszy, ponieważ stymuluje proliferację komórek Th17, indukuje produkcję IL-17 oraz pośrednio wpływa na destrukcję stawów [38]. Myszy, u których wytworzono nadekspresję IL-1Ra, wykazują znacznie obniżoną wrażliwość na zapalenie stawów wywołaną kolagenem [31] a zwiększoną odporność na wywoływany przez LPS szok septyczny [24]. Inhibicja IL-1 poprzez zrekombinowanego antagonistę receptora IL-1 - anakinę zatrzymywała rozwój choroby u myszy. Stosowanie anakinry u ludzi nie przyniosło już tak spektakularnych efektów jak zatrzymanie postępu choroby, ale okazało się być bardzo efektywne w terapii bólu [64]. We krwi oraz stawach pacjentów chorych na reumatyzm wykazuje się również, jak wspomniano wyżej, wysoki poziom aktywnej formy IL-18. Dzięki zmienionej równowadze cytokin, uwrażliwieniu ulegającym nocyceptory obwodowe, a kaskady komórkowe uruchamiane przez m.in. IL-1, powodują sensytyzację w ośrodkowym układzie nerwowym [8]. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów mają również niższy próg dla odczuwania bólu niż osoby zdrowe [25]. W zwierzęcych modelach choroby terapeutyczne blokowanie IL-18, przynosiło rezultaty i hamowało rozwój choroby, często również wykazywano równoczesny spadek poziomu IL-1 α , IL-1 β oraz TNF α [16]. Stosowanie takiej terapii u ludzi, nie przynosiło podobnego rezultatu [64].

Choroby skóry

Cytokiny z rodziny IL-1 są wszechobecne w skórze. Komórki Langerhansa, aktywowane przez różnorodne cytokiny, mikroby czy alergenów produkują IL-1 β i IL-18, one zaś działają zwrótnie na komórki Langerhansa, indukując wydzielanie przez nie innych ko-stymulujących cząsteczek, co świadczy o istnieniu pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego. W następstwie cząsteczki wydzielane przez komórki Langerhansa mogą swobodnie migrować ze skóry do węzłów chłonnych, gdzie prezentują antygeny komórkom T [64]. Atopowe zapalenie skóry, genetycznie uwarunkowana choroba powodowana nieprawidłową reakcją immunologiczną, uważana jest za jedną z chorób gdzie dużą rolę w rozwoju choroby pełni odpowiedź humoralna, wspierana przez komórki Th2. Biorąc pod uwagę fakt, że IL-33 wpływa stymulująco na proliferację komórek Th2 oraz to, że IL-33 jest głównie wydzielana w skórze, wysnuto hipotezę, że ta interleukina odgrywa znaczącą rolę w rozwoju tej choroby [7, 63]. W badaniach nad mysim modelem atopowego zapalenia skóry wykazano, że brak aktywacji ścieżki sygnałowej IL-33 objawiał się spadkiem wystąpienia reakcji zapalnej w skórze [7]. Ponadto w surowicy osób chorych na atopowe zapalenie skóry wykazano wzrost poziomu IL-18 w stosunku do poziomu bazalnego. Inhibicja lub delecja genu kodującego IL-18 zapobiegała rozwojowi choroby w zwierzęcym modelu choroby, natomiast w badaniach z nadekspresją IL-18 w skórze wykazano podwyższony poziom IgE, molekularnego znacznika tej choroby [27]. Jak

wspomniano wcześniej, badania z 2008 roku [37] wykazały, że aktywacja ścieżki sygnałowej IL-18R/ NFκB, przyczyniała się do powstawania nadwrażliwości na bodźce mechaniczne. Dodatkowo, przekrwienie skóry wywołane stanem zapalnym oraz mechanicznym drażnieniem w odpowiedzi na swędzenie przyczynia się do nadwrażliwości na dotyk czy ciepło [48].

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane jest degeneracyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, zaliczaną do chorób autoimmunologicznych [70]. Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane cierpią na ból o charakterze nocycyptywnym jak i neuropatycznym. Bardzo częstym objawem są również bóle głowy. Początkowymi objawami bólu neuropatycznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym są chroniczne bóle kończyn oraz dodatni objaw Lhermitte'a. Najczęściej jest to związane z bolesnymi skurczami mięśni oraz skórną hiperalgeją i alodynią [41]. Badania z użyciem metod obrazowania wykazały dodatnią korelację pomiędzy lokalizacją stanu zapalnego i zmian demielinizacyjnymi a występowaniem symptomów bólu neuropatycznego [58]. W stwardnieniu rozsianym limfocyty, a dokładniej komórki Th1 i Th17, odgrywają główną rolę w inicjacji procesu zapalnego. U chorych regulatorowe limfocyty T posiadają kilkukrotnie mniejszą zdolność hamowania podziałów innych limfocytów [70]. W badaniach nad modelami zwierzęcymi stwardnienia rozsianego (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE*), w testach behawioralnych zanotowano występowanie alodynii oraz zaburzeń funkcji poznawczych już w początkowym etapie choroby. Natomiast badania biochemiczne, uwzględniające tkankę z rdzenia kręgowego wykazały nadekspresję genów dla IL-1β, IL-6 oraz transportera EAAT-2, co pokrywało się ze zwiększoną wrażliwością na bodźce nocycyptywne i deficytami w testach na rozpoznawanie nowych obiektów [43]. U myszy typu dzikiego, które rozwijały stwardnienie rozsiane, wykazano, że terapia z inhibitorami IL-1 lub antagonistami receptora IL-1 powodowała opóźnienie wystąpienia choroby oraz złagodzenie jej późniejszych objawów [64]. Wykazano, że cytokiny z rodziny IL-1 wspomagają rozwój choroby poprzez stymulowanie proliferacji komórek Th17 oraz transport CXCL12 poprzez naczynia krwionośne. To prowadzi do rozszczelnienia bariery krew-mózg i w efekcie dostawiania się komórek T do mózgu. W płynie mózgowo-rdzeniowym oraz osoczu osób chorych wykazuje się również podwyższony poziom IL-18, głównie podczas rzutów choroby. IL-18 przyczynia się do rozwoju choroby wzmagając odpowiedź komórek Th1 oraz NK [64].

Astma

Astma jest chorobą charakteryzującą się zmniejszonym przepływem powietrza przez płuca oraz zwężenie oskrzeli. Ból może być spowodowany przez duszność, wzmożone napięcie mięśniowe wywołane kaszlem lub przez odmę opłucnej [54]. U osób chorych wykazano zwiększoną ekspresję IL-1β w makrofagach znajdujących się w śluzówce

pęcherzyków i dróg oddechowych [64]. U myszy, u których wywoływano astmę np. poprzez podawanie im albumin, zarówno IL-1α i IL-1β były niezbędne do pełnoobjawowego rozwoju choroby. Podawanie zaś IL-Ra w tym samym czasie, co wywoływanie choroby albuminami, powodowało zmniejszenie występowania stanu zapalnego u danej grupy myszy [73]. Pomimo tego, że IL-18 jest głównie wiązana z komórkami Th1, wiele badań klinicznych dowiodło, że przyczynia się ona do rozwoju astmy. Z występowaniem oraz stopniem zaawansowania astmy powiązanych jest wiele polimorfizmów w genie dla IL-18 i IL-18R. U osób chorych podniesiony jest również poziom aktywnej formy IL-18 w surowicy [67]. Z występowaniem astmy związana jest również IL-33, która jest wydzielana przez komórki zrębu w płucach i wzmacnia zarówno alergiczne jak i te niewywoływane alergenami odpowiedzi immunologiczne, działając stymulująco na komórki tuczne, bazoofile, eozynofile i komórki Th2 [64]. Poziom rozpuszczalnej formy jej receptora IL-1RL1, jest podwyższony u astmatyków, głównie w momentach poprzedzających wystąpienie ataków [47]. W szeroko zakrojonych badaniach genomu człowieka wykazano, że genami, które są najbardziej związane z ryzykiem wystąpienia astmy są właśnie geny dla IL-33 i IL-1RL1 [7].

Choroby zapalne jelit

Choroby zapalne jelit takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego są złożonymi chorobami autoimmunologicznymi. Pacjenci dotknięci tymi chorobami cierpią na bóle brzucha, biegunki, krwawe stolce oraz wymioty. W chorobie Leśniowskiego-Crohna charakterystyczne jest zajęcie całej grubości ściany narządu oraz możliwość występowania zmian chorobowych w całym przewodzie pokarmowym. Zmiany te mają charakter ogniskowy. Natomiast we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, zajęte są tylko błona śluzowa i podśluzowa jelita grubego a zmiany mają charakter ciągły [9, 64]. W obu chorobach, w śluzie jelit wykazano podwyższony poziom zarówno IL-1α jak i IL-1β. W licznych badaniach nad modelami zwierzęcymi, blokowanie IL-1 przynosiło pozytywne rezultaty [64]. W chorobach zapalnych jelit, ból jest związany z występującym stanem zapalnym. Wydzielane cytokiny IL-1α, IL-1β oraz IL-18 pobudzają receptory bólowe. Dodatkowo odczuwanie bólu jest wzmacniane poprzez ucisk migrujących komórek układu odpornościowego [1]. W badaniach tkanek, pobranych podczas biopsji u pacjentów chorych zarówno na chorobę Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, wykryto wysoki poziom aktywnej formy IL-18 a nieaktywny prekursor był obecny tylko w nieuszkodzonych częściach tkanki jelit [49]. Ponadto wykazano korelację pomiędzy poziomem IL-18 w surowicy a stopniem intensywności choroby Leśniowskiego-Crohna [26].

Choroby układu krążenia

Istnieje dobrze udokumentowane powiązanie pomiędzy występowaniem przewlekłego stanu zapalnego (takiego jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów), chorobami układu krążenia a przedwczesnym rozwojem miażdżycy. Zgodnie z po-

Tabela 1. Wzrost poziomu cytokin z rodziny IL-1, w wybranych jednostkach chorobowych

SCHORZENIE	ZMIANY W POZIOMIE INTERLEUKINY-1
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW	IL-1α↑, IL-1β↑, IL-18↑, IL-33↑
CHOROBY SKÓRY	IL-1β↑, IL-18↑, IL-1F6↑, IL-1F8↑, IL-33↑
STWARDNIENIE ROZSIANE	IL-1β↑, IL-18↑
ASTMA	IL-1α↑, IL-1β↑, IL-18↑, IL-33↑
CHOROBY ZAPALNE JELIT	IL-1α↑, IL-1β↑, IL-18↑
CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA	IL-1α↑, IL-1β↑, IL-18↑
CUKRZYCA	IL-1β↑
NOWOTWORY	IL-1β↑

wyższym, podwyższony poziom IL-1α, IL-1β oraz IL-18 występuje u osób chorych na szerokie spektrum chorób układu krążenia. Te cytokiny powodują patologiczne zmiany w obrębie naczyń krwionośnych i serca. IL-1 (α i β) oraz ich receptor IL-1R wykazują zwiększoną ekspresję głównie w przypadku miażdżycy tętnic [64]. IL-1β powoduje powstawanie stresu oksydacyjnego w obrębie naczyń krwionośnych, co prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego oraz wzmacnia ekspresję cząsteczek adhezyjnych (*Cell Adhesion Molecules*, CAMs) w komórkach nabłonkowych naczyń, co z kolei wpływa dodatnio zwrótnie na powstawanie stanu zapalnego oraz pojawienie się nadwrażliwości nocyceptywnej [34, 45]. Komórki mięśnia sercowego osób cierpiących na chorobę niedokrwienną serca wykazują nadekspresję IL-18R oraz posiadają zwiększony poziom IL-18, co skorelowane jest ze śmiertelnością [35].

Cukrzyca

W cukrzycy I typu, utrata komórek β-trzustki prowadzi do zaburzeń w produkowaniu insuliny oraz hiperglikemii. Uważa się, że jest to proces mediowany poprzez układ immunologiczny, w którym prozapalne cytokiny, głównie IL-1β, odgrywają kluczową rolę. Ta interleukina wiązana jest również z cukrzycą II typu, która objawia się hiperglikemią powodowaną opornością na insulinę oraz spadkiem w sekrecji insuliny przez komórki β-trzustki. Cytokiny z rodziny IL-1 zaburzają sekrecję insuliny oraz indukują apoptozę komórek β. Ponadto wykazano redukcję w ekspresji IL-1Ra, w trzustce, u pacjentów z cukrzycą typu II. U chorych występuje również nadprodukcja IL-1β przez komórki trzustki. Uważa się, że wysoki poziom glukozy, na zasadzie dodatniej pętli sprzężenia zwrotnego, stymuluje produkcję IL-1β, prowadząc do zaburzeń w wydzielaniu insuliny, obniżeniu proliferacji komórek trzustki oraz ich apoptozę. W rozwoju cukrzycy swój wkład ma ponadto IL-18, której podwyższony poziom jest skorelowany z ryzykiem rozwoju cukrzycy a stan zapalny przyczynia się do rozwoju neuropatii cukrzycowej, która jest jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy [3]. Neuropatia cukrzycowa charakteryzuje się występowaniem wyniszczającego bólu i utratą czucia, co prowadzi

do znacznego obniżenia komfortu życia. Chroniczna hiperglikemia jest uważana za czynnik powodujący występowanie stanu zapalnego i uszkodzenie nerwów prowadzących do rozwoju bólu neuropatycznego [56]. Formacja produktów zaawansowanej glikacji (*Advanced Glycation End products*, AGE) jest kolejnym ważnym elementem mogącym odpowiadać za rozwój neuropatii. W osoczu oraz w nerwach obwodowych, pacjentów chorych na cukrzycę, wykryto wysoki poziom AGE [72]. Akumulacja AGE stymuluje powstawanie cząsteczek prozapalnych, w tym głównie IL-1β oraz aktywuje transkrypcję czynnika NF-κB wspomnianego wcześniej, jako potencjalnego czynnika uruchamiającego procesy zapalne [71, 72]. Stan zapalny wywołany hiperglikemią powoduje również glikozylację mieliny, powodując dostanie się w rejon nerwów monocytów, makrofagów i neutrofilii oraz aktywację mikrogleju [23, 62]. Te komórki układu immunologicznego zaczynają uwalniać cytokiny prozapalne powodując dalsze uszkodzenie mieliny i w efekcie prowadząc do wystąpienia stanu zapalnego i rozwoju bólu neuropatycznego. W konsekwencji następuje aktywacja kaskady procesów zapalnych, zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych oraz nakładanie na siebie szlaków neuroimmunologicznych, co prowadzi do strukturalnych i funkcjonalnych uszkodzeń nerwów obwodowych, skutkujące rozwojem neuropatii cukrzycowej [56].

Nowotwory

W ciągu ponad 20 lat badań na zwierzętach udowodniono, że cytokiny z rodziny IL-1 mają znaczący wkład w rozrost nowotworów. Obszary tkanki nowotworowej są bogate w cząsteczki z rodziny IL-1, które stymulują kancerogenezę, powstawanie przerzutów czy angiogenezę. W badaniach *in vitro*, gdzie hodowano komórki nowotworowe na pożywce, do której dodawano IL-1α oraz IL-1β, zauważono wzrost w przywieraniu komórek do nabłonka [30]. W kolejnym eksperymencie wykazano, że podawanie myszom z nowotworami, zrekombinowanych, ludzkich IL-1α oraz IL-1β przyspieszało powstawanie przerzutów oraz wzrost guzów [18]. Próby obniżania ekspresji IL-1, głównie IL-1β, z udziałem naturalnego IL-1Ra, redukowa-

ły zarówno powstawanie przerzutów jak i rozrost tkanki nowotworowej. Inhibicja syntezy IL-1 β zapobiegała również angiogenezie [12]. Ze względu na swoje właściwości prozapalne i probólowe, IL-1 na czele z IL-1 β , odgrywają negatywną rolę w percepcji bólu u pacjentów cierpiących na nowotwory, powodując u nich wzrost hiperalgezji oraz alodynii [44] (Tab. 1).

TERAPIE Z ZASTOSOWANIEM MODULACJI AKTYWNOŚCI BIAŁEK Z RODZINY INTERLEUKINY-1

Pomimo ciągłego postępu w badaniach nad interleukinami, wydaje się, że nadal niewiele wiemy o ich specyficznym działaniu. Rola potencjalnie prozapalnych cytokin z rodziny IL-1 może być zbadana klinicznie poprzez użycie egzogenego antagonisty IL-1R - anakinry. Po raz pierwszy użyto go w testach z ponad tysiącem pacjentów chorujących na sepsę, bez większych rezultatów, ale potem anakinra, jako lek z wysokim poziomem bezpieczeństwa, została zatwierdzona do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [19]. Wyniki badań wskazywały na obniżenie przekrwienia naczyń w obrębie chorych stawów [12]. Reumatoidalne zapalenie stawów jak i wiele innych wymienionych w tym artykule chorób, jest przewlekłe, wymaga leczenia przez całe życie. Jednak długoterminowe stosowanie anakinry nie zostało jeszcze zbadane [28]. W badaniach klinicznych z 2011 wykazano, że stosowanie anakinry u pacjentów „ryzyka”, obniżało u nich znacznie prawdopodobieństwo wystąpienia chorób układu krążenia [53]. Obecnie, terapie w których stosuje się antagonistów IL-1R, są stosowane z sukcesem w leczeniu pacjentów z takimi chorobami autoimmunologicznymi jak np. rodzinna gorączka śródziemnomorska czy artretyzm. W roku 2009 w USA zatwierdzono trzy leki, o wysokim stopniu skuteczności i bezpieczeństwa, które celowały w zablokowanie syntezy cytokin z rodziny IL-1; były to anakinra, rilonacept i kanakinumab [19]. Stosunkowo nową i innowacyjną metodą leczenia zwyrodnienia stawów i kręgosłupa jest tzw. Terapia Orthokine'a. Jest ona terapią autologiczną, która polega na podawaniu pozyskanych z krwi pacjenta, a następnie namnożonych białek przeciwzapalnych

IL-1Ra. Te proteiny wstrzykiwane są bezpośrednio w źródło zapalenia. Ta metoda jest nieinwazyjnym rozwiązaniem dla osób, które cierpią na zmiany zwyrodnieniowe stawów i związane z nimi bóle [15]. Kolejne badania obejmują próby hamowania wydzielania IL-1 β za pomocą przeciwciał monoklonalnych u chorych na cukrzycę typu II lub młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym [22]. Duże nadzieje związane są również z badaniami nad inhibitorami IL-18, której supresja może pomóc w leczeniu chorób, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna czy choroby skóry [4]. IL-18BP jest naturalnie występującym specyficznym inhibitorem dla IL-18 [29] i został również uznany za bezpieczny dla pacjentów [4]. Pacjenci cierpiący na wspomniane choroby bardzo często cierpią na ból neuropatyczny; jednym z jego najczęstszych objawów jest dotykowa alodynia. W badaniach Miyoshi i współ. [37] wykazano, że podawanie IL-18BP po uszkodzeniu nerwu odwracało, wywołaną tym uszkodzeniem, dotykową alodynię. Zdolność leku do odwrócenia nadwrażliwości na bodźce mechaniczne jest w tym przypadku niesłychanie pomocna, zważywszy na to, że leczenie kliniczne nie jest prowadzone póki nie wystąpią objawy danej choroby, w tym wypadku bólu neuropatycznego i jednego z jego objawów - alodynii. Tym samym, blokowanie kaskady sygnałowej IL-18, może być nowym podejściem w efektywnej terapii bólu neuropatycznego [37]. Również ze względu na powiązania IL-1 β z nowotworami zaczęto zastanawiać się nad wprowadzeniem terapii uwzględniającej celowanie w nieczynnienie IL-1 β w miarę rozwoju choroby [12]. Jedno jest pewne, badania nad mechanizmami wielu chorób, z uwzględnieniem szlaków działania cytokin z rodziny IL-1, pozwoliłyby na lepsze zrozumienie patogenezy tych schorzeń oraz mogłyby doprowadzić do wytyczenia kierunków nowych terapii z zastosowaniem antagonistów IL-1R.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana w ramach grantu nr 2011/03/B/NZ4/00042.

Piśmiennictwo:

- [1] Andersen NN, Jess T. Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7561-7568.
- [2] Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 323-340.
- [3] Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2012; 16: 1163-1170.
- [4] Boraschi D, Dinarello CA. IL-18 in autoimmunity: review. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 224-252.
- [5] Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musick P. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-2204.
- [6] Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 879-896.
- [7] Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol* 2014;31:31-37.
- [8] Chang DM, Shyue SK, Liu SH, Chen YT, Yeh CY, Lai JH, Lee HS, Chen A. Dual biological functions of an interleukin-1 receptor antagonist-interleukin-10 fusion protein and its suppressive effects on joint inflammation. *Immunology* 2004; 112: 643-650.
- [9] Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2013; 8: 289.
- [10] Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 15: 2095-2147.
- [11] Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
- [12] Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 317-329.
- [13] Eisenberg SP, Brewer MT, Verderber E, Heimdahl P, Brandhuber BJ, Thompson RC. Interleukin 1 receptor antagonist is a member of the

- interleukin 1 gene family: evolution of a cytokine control mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5232-5236.
- [14] Foster AM, Baliwag J, Chen CS, Guzman AM, Stoll SW, Gudjonsson JE, Ward NL, Johnston A. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol* 2014; 192: 6053-6061.
- [15] Fox BA, Stephens MM. Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine-derived autologous conditioned serum. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 335-345.
- [16] Gabay C, McInnes IB. The biological and clinical importance of the 'new generation' cytokines in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 230.
- [17] Ge Y, Wu F, Sun X, Xiang Z, Yang L, Huang S, Lu Z, Sun Y, Yu WF. Intrathecal infusion of hydrogen-rich normal saline attenuates neuropathic pain via inhibition of activation of spinal astrocytes and microglia in rats. *PLoS One* 2014.
- [18] Giavazzi R, Garofalo A, Bani MR, Abbate M, Ghezzi P, Boraschi D, Mantovani A, Dejana E. Interleukin 1-induced augmentation of experimental metastases from a human melanoma in nude mice. *Cancer Res* 1990; 50: 4771-4775.
- [19] Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 111-123.
- [20] Gresnigt MS, van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Semin Immunol* 2013; 25: 458-465.
- [21] Han P, Zhao J, Liu SB, Yang CJ, Wang YQ, Wu GC, Xu DM, Mi WL. Interleukin-33 mediates formalin-induced inflammatory pain in mice. *Neuroscience* 2013; 241: 59-66.
- [22] Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2013; 39: 524-531.
- [23] Hirata K, Kuroda R, Sakoda T, Katayama M, Inoue N, Suematsu M, Kawashima S, Yokoyama M. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase activity by protein kinase C. *Hypertension* 1995; 25: 180-185.
- [24] Horai R, Asano M, Sudo K, Kanuka H, Suzuki M, Nishihara M, Takahashi M, Iwakura Y. Production of mice deficient in genes for interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-1 α /IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist shows that IL-1 β is crucial in turpentine-induced fever development and glucocorticoid secretion. *J Exp Med* 1998; 187: 1463-1475.
- [25] Huskisson EC, Hart FD. Pain threshold and arthritis. *Br Med J* 1972; 4: 193-195.
- [26] Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Nakamaru K, Okamoto M, Naganuma M, Ishii H, Ikeda M, Kurimoto M, Hibi T. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1514-1523.
- [27] Kawase Y, Hoshino T, Yokota K, Kuzuhara A, Kirii Y, Nishiwaki E, Maeda Y, Takeda J, Okamoto M, Kato S, Imaizumi T, Aizawa H, Yoshino K. Exacerbated and prolonged allergic and non-allergic inflammatory cutaneous reaction in mice with targeted interleukin-18 expression in the skin. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 502-509.
- [28] Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 2-9.
- [29] Kim SH, Eisenstein M, Reznikov L, Fantuzzi G, Novick D, Rubinstein M, Dinarello CA. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1190-1195.
- [30] Lauri D, Bertomeu MC, Orr FW, Bastida E, Sauder D, Buchanan MR. Interleukin-1 increases tumor cell adhesion to endothelial cells through an RGD dependent mechanism: in vitro and in vivo studies. *Clin Exp Metastasis* 1990; 8: 27-32.
- [31] Ma Y, Thornton S, Boivin GP, Hirsh D, Hirsch R, Hirsch E. Altered susceptibility to collagen-induced arthritis in transgenic mice with aberrant expression of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1798-1805.
- [32] Magro DA, Hohmann MS, Mizokami SS, Cunha TM, Alves-Filho JC, Casagrande R, Ferreira SH, Liew FY, Cunha FQ, Verri WA Jr. An interleukin-33/ST2 signaling deficiency reduces overt pain-like behaviors in mice. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46: 601-606.
- [33] Malcangio M, Bowery NG, Flower RJ, Perretti M. Effect of interleukin-1 β on the release of substance P from rat isolated spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1999; 299: 113-118.
- [34] Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beaufils P, Chvatchko Y, Tedgui A. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 88: 467-469.
- [35] Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-Solal A, Seidler T, Hasenfuss G, Chvatchko Y, Shah AM, Tedgui A. Evidence for altered interleukin 18 (IL-18) pathway in human heart failure. *FASEB J* 2004; 18: 1752-1754.
- [36] Mika J, Korostynski M, Kaminska D, Wawrzczak-Bargiela A, Osikowicz M, Makuch W, Przewlocki R, Przewlocka B. Interleukin-1 α has antiallodynic and antihyperalgesic activities in a rat neuropathic pain model. *Pain*. 2008; 15: 587-597.
- [37] Miyoshi K, Obata K, Kondo T, Okamura H, Noguchi K. Interleukin-18-mediated microglia/astrocyte interaction in the spinal cord enhances neuropathic pain processing after nerve injury. *J Neurosci* 2008; 26: 12775-12787.
- [38] Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171: 6173-6177.
- [39] Novick D, Kim SH, Fantuzzi G, Reznikov LL, Dinarello CA, Rubinstein M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity* 1999; 10: 127-136.
- [40] Obreja O, Rathee PK, Lips KS, Distler C, Kress M. IL-1 β potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. *FASEB J* 2002; 16: 1497-1503.
- [41] O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008; 137: 96-111.
- [42] Oka T, Aou S, Hori T. Intracerebroventricular injection of interleukin-1 β induces hyperalgesia in rats. *Brain Res* 1993; 624: 61-68.
- [43] Olechowski CJ, Tenorio G, Sauve Y, Kerr BJ. Changes in nociceptive sensitivity and object recognition in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Exp Neurol* 2013; 241: 113-121.
- [44] Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ, Nogueira A, Gonçalves F, Silva P, Vieira C, Silvestre R, Carvalho F, Medeiros R. Interleukin-1 β genotype and circulating levels in cancer patients: Metastatic status and pain perception. *Clin Biochem* 2014; 47: 1209-1213.
- [45] Olofsson PS, Sheikine Y, Jatta K, Ghaderi M, Samnegård A, Eriksson P, Sirsjo A. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1 β :interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 1531-1536.
- [46] Oprea A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci* 2000; 20: 6289-6293.
- [47] Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, Tominaga SI, Sugiyama Y. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 277-281.
- [48] Patrino C, Napolitano M, Balato N, Ayala F, Megna M, Patri A, Cirillo T, Balato A. Psoriasis and Skin Pain: Instrumental and Biological Evaluations. *Acta Derm Venereol* 2014.
- [49] Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, Woratanadham J, Smith MF Jr, Foley E, Moskaluk CA, Bickston SJ, Cominelli F. IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. *J Immunol* 1999; 162: 6829-6835.
- [50] Puren AJ, Fantuzzi G, Dinarello CA. Gene expression, synthesis, and secretion of interleukin 18 and interleukin 1 β are differentially regulated in human blood mononuclear cells and mouse spleen cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2256-2261.
- [51] Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 467-473.

- [52] Relton JK, Rothwell NJ. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits ischaemic and excitotoxic neuronal damage in the rat. *Brain Res Bull* 1992; 29: 243-246.
- [53] Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597-605.
- [54] Rossi R, Palma AD, Benazzi L, Riccio AM, Canonica GW, Mauri P. Biomarker discovery in asthma and copd by proteomic approaches. *Proteomics Clin Appl* 2014.
- [55] Saluja R, Ketelaar ME, Hawro T, Church MK, Maurer M, Nawijn MC. The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. *Mol Immunol* 2014; 10: 5890-5897.
- [56] Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 674987.
- [57] Satoh J, Kastrukoff LF, Kim SU. Cytokine-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cultured human oligodendrocytes and astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 215-226.
- [58] Seixas D, Foley P, Palace J, Lima D, Ramos I, Tracey I. Pain in multiple sclerosis: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroimage Clin* 2014; 5: 322-331.
- [59] Shavit Y, Wolf G, Goshen I, Livshits D, Yirmiya R. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain* 2005; 115: 50-59.
- [60] Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 229-234.
- [61] Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Microglial interleukin-1alpha expression in brain regions in Alzheimer's disease: correlation with neuritic plaque distribution. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995; 21: 290-301.
- [62] Shi X, Chen Y, Nadeem L, Xu G. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 69.
- [63] Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, Hirota T, Akahoshi M, Inomata N, Ebe K, Tanaka K, Sugiura H, Nakashima K, Tamari M, Takahashi N, Obara K, Enomoto T, Okayama Y, Gao PS, Huang SK, Tominaga S, Ikezawa Z, Shirakawa T. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2919-2927.
- [64] Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 89-102.
- [65] Sutton C, Brereton C, Keogh B, Mills KH, Lavelle EC. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1685-1691.
- [66] Sweitzer S, Martin D, DeLeo JA. Intrathecal interleukin-1 receptor antagonist in combination with soluble tumor necrosis factor receptor exhibits an anti-allodynic action in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2001; 103: 529-539.
- [67] Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, Ohmichi M, Abe S. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 331-336.
- [68] Verri WA Jr, Guerrero AT, Fukada SY, Valerio DA, Cunha TM, Xu D, Ferreira SH, Liew FY, Cunha FQ. IL-33 mediates antigen-induced cutaneous and articular hypernociception in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2723-2728.
- [69] Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, Fuentes AM, Anasagasti MJ, Martín J, Carrascal T, Walsh P, Reznikov LL, Kim SH, Novick D, Rubinstein M, Dinarello CA. IL-18 regulates IL-1beta-dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 18: 734-739.
- [70] Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199: 971-979.
- [71] Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med* 2002; 251: 87-101.
- [72] Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 598-604.
- [73] Wang XJ, Kong KM, Qi WL, Ye WL, Song PS. Interleukin-1beta induction of neuron apoptosis depends on p38 mitogen-activated protein kinase activity after spinal cord injury. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 934-942. Wang Z, Liu Q, Zhu C. Effect of interleukin-1beta on the variation of adenylyl cyclase expression in rats with seizures induced by L-glutamate. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 540-542.
- [74] Wang XJ, Kong KM, Qi WL, Ye WL, Song PS. Interleukin-1beta induction of neuron apoptosis depends on p38 mitogen-activated protein kinase activity after spinal cord injury. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 934-42.
- [75] Winkelstein BA, Rutkowski MD, Sweitzer SM, Pahl JL, DeLeo JA. Nerve injury proximal or distal to the DRG induces similar spinal glial activation and selective cytokine expression but differential behavioral responses to pharmacologic treatment. *J Comp Neurol* 2001; 439: 127-139.
- [76] Yoshida T, Friehs I, Mummidi S, Del Nido PJ, Addounour-Nakhoul S, Delafontaine P, Valente AJ, Chandrasekar B. Pressure overload induces IL-18 and IL-18R expression, but markedly suppresses IL-18BP expression in a rabbit model. IL-18 potentiates TNF- α -induced cardiomyocyte death. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 75: 141-151.
- [77] Zarpelon AC, Cunha TM, Alves-Filho JC, Pinto LG, Ferreira SH, McInnes IB, Xu D, Liew FY, Cunha FQ, Verri WA Jr. IL-33/ST2 signaling contributes to carrageenin-induced innate inflammation and inflammatory pain: role of cytokines, endothelin-1 and prostaglandin E2. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 90-101.

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Joanna Mika
Zakład Farmakologii Bólu
Instytut Farmakologii
Polska Akademia Nauk
ul. Smętna 12
31-343 Kraków
tel. +48 12 6623240
e-mail: joamika@if-pan.krakow.pl

Tables: 1

Figures: 1

References: 77

otrzymano/received: 01-09-2014

otrzymano po recenzji/revised: 15-10-2014

zaakceptowano/accepted: 26-10-2014