KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 66 2017
Numer 4 (317)
Strony 651–663

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

ANNA KOBRZYCKA[1], KONRAD RUDNICKI[2], GRZEGORZ JABŁOŃSKI[3], MAREK WIECZOREK[1]

[1]*Katedra Neurobiologii*
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki
Pomorska 141/143, 90-236 Łódź
[2]*University of Antwerp*
Faculty of Social Sciences
Department of Communication Science
2000 Antwerp, Belgium, St-Jacobstraat 2
[3]*Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka*
Wydział Biologii
Uniwersytet Gdański
Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk
E-mail: anna.kobrzycka@biol.uni.lodz.pl
konrad.rudnicki@uantwerpen.be
grzegorz.jablonski@biotech.ug.edu.pl
marek.wieczorek@biol.uni.lodz.pl

IMMUNOSENSORYCZNE FUNKCJE NERWU BŁĘDNEGO

WSTĘP

Wzajemne interakcje pomiędzy układem odpornościowym i nerwowym stanowią przedmiot licznych badań naukowych, prowadzonych w laboratoriach neurobiologicznych na całym świecie. Współczesna literatura sugeruje pięć mechanizmów, dzięki którym układ odpornościowy oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy (OUN): 1) poprzez przenikanie cytokin przez narządy okołokomorowe, 2) poprzez białkowe transportery błonowe przenoszące cytokiny przez bariery krew-mózg, 3) pośrednio, poprzez indukcję cyklooksygenaz znajdujących się w śródbłonku włosowatych naczyń krwionośnych, a następnie uwalnianie prostaglandyn do parenchymy mózgu, 4) poprzez cytokiny wydzielane przez pobudzony mikroglej, specyficzne komórki układu nerwowego wywodzące się z makrofagów płodowego pęcherzyka żółtkowego, a w wyjątkowych sytuacjach np. podczas zakażenia z monocytów krwi, 5) poprzez obwodowe, czuciowe zakończenia nerwu błędnego (D'MELLO i SWAIN 2016). Ostatni z wymienionych mechanizmów jest szczegółowo rozważany w obecnym opracowaniu.

Dane, które zapoczątkowały badania nad wzajemnymi oddziaływaniami układów odpornościowego i OUN, pochodzą z klasycznych już dzisiaj prac Besedovsky'ego i jego zespołu z końca lat 70. (BESEDOVSKY i współaut. 1979) i początku lat 80. (BESEDOVSKY i współaut. 1983) ubiegłego wieku. Autorzy przedstawili dowody wzajemnej wymiany informacji pomiędzy układem odpornościowym oraz zależnym od OUN wzbudzeniem aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA). W przeprowadzonym doświadczeniu, po dootrzewnowym podaniu szczurom antygenu (czerwonych krwinek konia) po sześciu dniach zaobserwowano ponad 5-krotny wzrost stężenia kortykosteronu w surowicy ich krwi (BESEDOVSKY i współaut. 1979). Zjawisko to ustępowało około jedenastego dnia po podaniu antygenu. Jeżeli dodatkowo, szóstego dnia po pierwszej iniekcji, podano zwierzętom drugi antygen (erytrocyty owcy), wzrost stężenia kortykosteronu suro-

Słowa kluczowe: immunomodulacja, nerw błędny, układ immunologiczny, układ nerwowy, zachowanie w chorobie

wicy krwi utrzymywał się jeszcze jedenastego dnia od pierwszej iniekcji. Takie zmiany hormonalne nie byłyby możliwe, gdyby OUN i układ odpornościowy wzajemnie na siebie nie oddziaływały.

Ci sami badacze wskazali także na prawdopodobny udział mózgowych systemów noradrenergicznych w tym procesie (BESEDOVSKY i współaut. 1983). Autorzy zaobserwowali, że w wyniku zwiększonej aktywności układu odpornościowego, wystąpiło obniżenie stężenia noradrenaliny w pniu mózgu, zaś maksymalna aktywacja reakcji odpornościowej była wyraźnie skorelowana z obniżeniem stężenia noradrenaliny w OUN.

W trakcie innych badań wykazano, iż infekcje oraz endotoksyny bakteryjne pobudzające układ odpornościowy, wywołują charakterystyczny zespół zmian w zachowaniu, określony później jako zachowanie w chorobie (ang. sickness behavior, zwane również zachowaniem chorobowym) (patrz HART 1988, SOSZYŃSKI 2004). „Sickness behavior" jest konserwatywnym ewolucyjnie, wysoce zorganizowanym zjawiskiem o charakterze adaptacyjnym i służy ochronie organizmu w przebiegu rozwijającej się choroby, pozwalając jednocześnie na skuteczną mobilizację wszystkich jego zasobów do walki z czynnikiem infekcyjnym (KENT i współaut. 1992, LARSON i DUNN 2001).

Wyniki wspomnianych doświadczeń pozwoliły na sformułowanie hipotezy o wzajemnym, ujemnym sprzężeniu zwrotnym pomiędzy układem odpornościowym i OUN (SOLOMON 1987, DANTZER i KELLEY 1989, DUNN 1989). Pojawiły się jednak dwa zasadnicze pytania. Jakie są mechanizmy transmisji informacji z aktywowanego układu odpornościowego do OUN? Czy biorą w nich udział cząsteczki sygnałowe, a jeżeli tak, to jakie, i w jaki sposób pośredniczą w przekazywaniu informacji pomiędzy układem odpornościowym a OUN? Odpowiedzi na pierwsze pytanie dostarczyły wyniki badań prowadzonych przez zespół Besedovsky'ego. Wykazali oni, że u zwierząt, którym obwodowo podano oczyszczoną, rekombinowaną ludzką Interleukinę 1β (IL-1β), nastąpił wzrost aktywności układu noradrenergicznego (BESEDOVSKY i współaut. 1983).

Pytanie drugie nadal pozostaje bez jednoznacznej odpowiedzi. Obecnie sugeruje się, że to cytokiny (należy do nich również IL-1β) są właśnie tymi poszukiwanymi cząsteczkami sygnałowymi. Jednak, ze względu na duże wymiary (cytokiny są glikoproteinami o masie molowej do około 30.000D) oraz hydrofilowy charakter cząsteczki, nie mają one zdolności samodzielnego przenikania przez barierę krew-mózg. Z tego powodu sformułowano pięć hipotez wyjaśniających mechanizmy, dzięki którym OUN otrzymuje informacje o aktywacji reakcji odpornościowej.

Pierwsza hipoteza przypisuje ważną rolę narządom okołokomorowym (łac. *organa paraventricularia*), w których bariera krew-mózg nie istnieje. Wyniki prac różnych autorów sugerują, że IL-1β rzeczywiście może swobodnie przechodzić do mózgu na poziomie wyniosłości pośrodkowej (łac. *eminentia mediana*), narządu naczyniowego blaszki krańcowej (łac. *organum vasculosum lamine terminalis*), obszarze przedwzrokowym (łac. *area preoptica*) oraz w obrębie pola najdalszego (łac. *area postrema*). Narządy te rozmieszczone są w bliskim sąsiedztwie podwzgórza lub też posiadają z nim łączność neuronalną, co pozwala na sprawną regulację odpowiedzi neurohormonalnej w obliczu infekcji (BLATTEIS i SEHIC 1997, TURBULL i RIVIER 1999).

Druga hipoteza, zaproponowana przez Banksa, zakłada, że cytokiny są w sposób selektywny wychwytywane przez transportery białkowe i wraz z nimi mogą przechodzić przez bariery mózgowe (BANKS i współaut.1995).

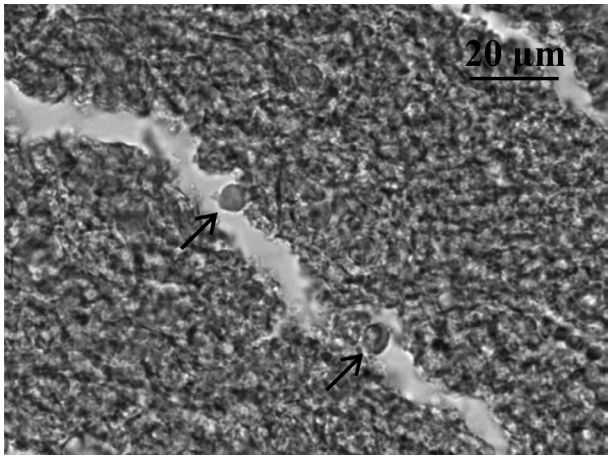
Trzecia hipoteza zakłada, że cytokiny, oddziałując na komórki śródbłonka naczyń krwionośnych mózgu, pobudzają je do syntezy i uwalniania cząsteczek sygnałowych, które mają zdolność przenikania barier mózgowych. Tę hipotezę wspierają badania nad egzogennymi stymulatorami układu odpornościowego, przede wszystkim endotoksynami bakterii Gram-ujemnych. Są to lipopolisacharydy (LPS), integralne składniki ich zewnętrznej ściany komórkowej, często bezpośrednio odpowiedzialne za efekt chorobotwórczy. Poprzez swoiste receptory dla LPS, mogą one indukować odpowiedź immunologiczną. Obwodowo podane IL-1β lub LPS powodują aktywację zlokalizowanych w komórkach śródbłonka cyklooksygenaz (COX), szczególnie formy indukowanej COX2, doprowadzając do syntezy i uwolnienia prostaglandyny E2 (PGE2). Ma ona zdolność do swobodnego przechodzenia przez barierę krew-mózg oraz może stymulować komórki nerwowe jądra przykomorowego podwzgórza (łac. *nucleus paraventricularis*). Wskutek tego, PGE2 może prowadzić do syntezy i uwalniania czynnika uwalniającego kortykotropinę (kortykoliberyna, ang. corticotropin-releasing hormone, CRH) i tym samym do aktywacji osi HPA (RIVEST 2001).

Czwarta z hipotez zakłada, że cytokiny mogą być syntetyzowane przez komórki odpornościowe, które z obwodu przenikają do ośrodkowego układu nerwowego. Na przykład, po obwodowym podaniu LPS rozpoczyna się proces prowadzący do napływu ma-

krofagów do OUN. Makrofagi przechodzące przez komórki parenchymy i w obrębie mózgu, jako komórki mikrogleju, mogą lokalnie syntetyzować i uwalniać IL-1 (QUAN i współaut. 1999).

Piąta, ostatnia z hipotez, zakłada, że cytokiny mogą oddziaływać na zakończenia aferentne nerwów obwodowych, m.in. nerwu trójdzielnego lub nerwu błędnego. Nerw błędny (łac. *nervus vagus*; X nerw czaszkowy), będący jednocześnie przedmiotem obecnego opracowania, dociera do wszystkich narządów znajdujących się w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej. Ma charakter mieszany. Składa się z części somatycznej – ruchowej i czuciowej oraz części autonomicznej – przywspółczulnej. Uczestniczy w kontroli automatyzmu serca i oddychania oraz funkcji wynikających z ruchowego unerwienia mięśni gładkich przewodu pokarmowego i naczyń krwionośnych, w tym również kontroli gruczołów wydzielniczych. Przegląd piśmiennictwa pozwala stwierdzić, że nerw błędny odgrywa ważną rolę w komunikacji pomiędzy układem odpornościowym a OUN. Rola nerwu błędnego w nerwowej kontroli układu odpornościowego, poprzez cholinergiczne receptory nikotynowe α_7 (cholinergiczna droga przeciwzapalna, ang. cholinergic antiinflammatory pathway), jest odrębnym zagadnieniem, które nie będzie rozważane w niniejszym opracowaniu.

Postulowane są dwa sposoby na jakie cytokiny mogą pobudzać nerw błędny. Bezpośrednio, poprzez występujące receptory błonowe dla IL-1β (EK i współaut. 1998), oraz pośrednio, poprzez kontakt z komórkami Kupffera (Ryc. 1), w sąsiedztwie których znajduje się część zakończeń nerwu błędnego (ŚRÓDKA i współaut. 2006, LI i współaut. 2014). Należą one do układu jednojądrzastych makrofagów, które po aktywacji przez antygen, np. LPS, wydzielają między innymi interleukinę-1β (IL-1β), interleukinę-6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNFα) (MALARKEY i współaut. 2005). Komórki Kupffera prawdopodobnie uczestniczą w odbiorze i przekazywaniu sygnału o stanie aktywności układu odpornościowego do ośrodkowego układu nerwowego poprzez pobudzanie aferentnych zakończeń nerwu błędnego, który przesyła następnie sygnały do jądra pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarius*, NTS) (BLATTEIS 2007).



Ryc. 1. Komórki Kupffera należące do układu makrofagów wątroby, barwione hematoksyliną i eozyną (ze zbiorów pracowni histologicznej Katedry Neurobiologii Uniwersytetu Łódzkiego, skala = 20 µm; fot. M. Wieczorek).

Wyniki doświadczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszego opracowania podkreślają rolę, jaką w łączności pomiędzy układami odpornościowym i nerwowym może pełnić nerw błędny i jego aferenty obwodowe. Olbrzymie zainteresowanie, z jakim spotkają się nasze badania sugeruje, że rola nerwu błędnego jest w dalszym ciągu nierozwiązaną zagadką. Istotnym jest więc systematyczne omówienie szeregu najważniejszych badań i odkryć dotyczących roli nerwu błędnego (WIECZOREK i współaut. 2005).

DLACZEGO NERW BŁĘDNY?

Szereg hipotez próbujących wytłumaczyć zjawisko komunikacji pomiędzy układem odpornościowym a OUN zakłada, że cytokiny czy też LPS, przedostają się do krwi i pośrednio, oddziałując na komórki śródbłonka naczyń włosowatych mózgu, przekazują sygnał o zagrożeniu do mózgu; w odpowiedzi na sygnał chemiczny komórki te uwalniają prostaglandyny mające zdolność do przekraczania bariery mózgowej i aktywowania OUN (GOEHLER i współaut. 2000). Na podstawie badań prowadzonych od wielu lat wiadomo, że cytokiny, a szczególnie IL-1β, posiadają zdolność do wywoływania szeregu zmian fizjologicznych, neurochemicznych i behawioralnych u zwierząt (WIECZOREK i współaut. 2005, DINARELLO 2014), co pozwala ich organizmom na skuteczniejszą walkę z zagrożeniem oraz zwiększenie szansy na przeżycie. Jednak, w niektórych przypadkach, odpowiedź ze strony OUN na aktywację układu odpornościowego obserwowano nawet wtedy, kiedy jeszcze nie stwierdzono obecności cytokin czy LPS we krwi obwodowej (KLUGER 1991).

W oparciu o powyższe obserwacje, a także na podstawie wyników własnych eksperymentów, WATKINS i współaut. (1995a, b) zaproponowali alternatywny mechanizm wyjaśniający w jaki sposób informacja o pobudzeniu układu odpornościowego przekazywana jest do OUN. Kluczową rolę w tym mechanizmie pełni nerw błędny. Wspomniany

zespół badaczy wykazał, że wykonanie wagotomii podprzeponowej zniosło wzrost temperatury ciała, zmiany stężenia noradrenaliny w podwzgórzu oraz podwyższenie stężenia kortykosteronu w surowicy krwi, w odpowiedzi na dootrzewnowe podanie cytokin czy LPS. Z kolei przecięcie nerwów trzewnych nie przeciwdziałało zmianom odpowiedzi fizjologicznych, behawioralnych, hormonalnych ani neurochemicznych wywołanych takimi samymi wstrzyknięciami cytokin czy LPS.

Odkrycia BESEDOVSKY'EGO i współaut. (1983) pokazują, że reakcja odpornościowa aktywuje oś HPA. Badania WATKINS i współaut. (1995a, b) główną rolę w tej transdukcji sygnału do OUN przypisują właśnie nerwowi błędnemu. Dziś wiadomo już, iż na obwodowych zakończeniach nerwu błędnego ma miejsce ekspresja receptorów dla IL-1β (EK i współaut. 1998), zaś obwodowe podanie IL-1β powoduje indukcję c-Fos (GOEHLER i współaut. 1998a, b) w neuronach nerwu błędnego. Doniesienia te potwierdzają słuszność założenia, iż nerw błędny odgrywa szczególną rolę we wczesnym przekazywaniu informacji o pobudzeniu układu odpornościowego do OUN. Powyższe fakty zmuszają do postawienia pytania o drogę/drogi w obrębie samego OUN, które przekazują informacje docierające nerwem błędnym do wyższych pięter OUN (por. rozdział *Przebieg i połączenia nerwu błędnego*) i tym samym są odpowiedzialne za wzbudzenie osi HPA oraz zmiany zachowania się organizmu wynikające z toczącego się procesu chorobowego.

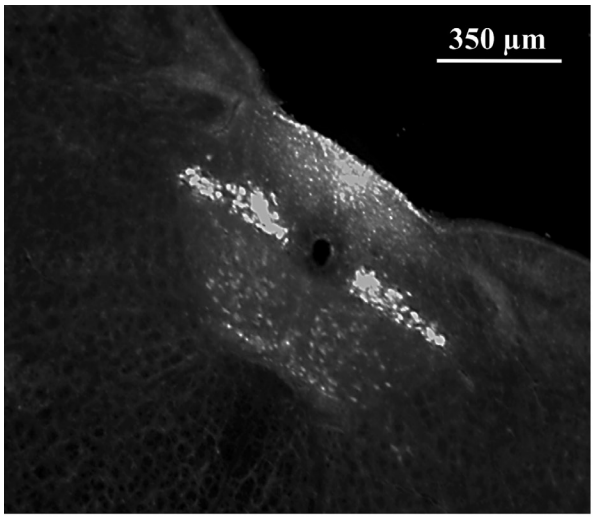
Wymiana informacji pomiędzy układem odpornościowym i nerwowym jest swoistym mechanizmem ewolucyjnym, który uruchamia kaskadę reakcji umożliwiających przetrwanie organizmu podczas epizodu chorobowego. Niemniej, fizjologiczna równowaga utrzymywana pomiędzy tymi dwoma układami może zostać w prosty sposób zaburzona. Dochodzi wtedy do pojawienia się zmian patologicznych. Badania wykazały, że zwiększone stężenie cytokin pro-zapalnych: IL-1β, IL-2, IL-6 lub TNF, jest obserwowane w surowicy krwi osób cierpiących na depresję zarówno lekką (ANISMAN i MERALI 1999), jak i ciężką (ZORRILLA i współaut. 2001). Fakt ten jest istotny z klinicznego punktu widzenia i stwarza niemałe problemy w leczeniu np. nowotworów z wykorzystaniem IL-2; 30-40% pacjentów poddanych immunoterapii z jej użyciem wykazywało objawy depresji (VALENTINE i współaut. 1998). Z drugiej strony, stosowanie antydepresantów może prowadzić do upośledzenia funkcji układu odpornościowego. Wykazano bowiem, że preinkubacja monocytów z lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny prowadziła do obniżonej syntezy IL-1β, TNF-α oraz IL-6, a także tlenku azotu i prostaglandyn, zwykle obserwowanej w odpowiedzi na podanie LPS (YARON i współaut. 1999). Te i inne badania wskazują, że dokładne poznanie mechanizmów przekazywania informacji między OUN a układem immunologicznym jest konieczne dla skutecznej walki z szeregiem przypadłości pozornie niepowiązanych z odpornością.

PRZEBIEG I POŁĄCZENIA NERWU BŁĘDNEGO

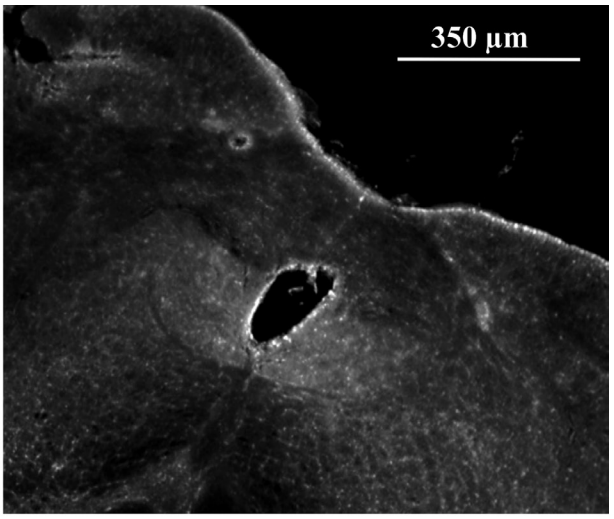
Informacje sensoryczne z organów wewnętrznych docierają do jąder czuciowych nerwu błędnego, gdzie inicjują ośrodkowe czynności regulacyjne. Zakończenia obwodowe nerwu błędnego znajdują się w tych miejscach organizmu, które ze względu na swoje funkcje są szczególnie narażone na kontakt z antygenami pochodzącymi z różnych źródeł. Antygeny mogą się przedostawać do organizmu wraz z pokarmem, wdychanym powietrzem lub poprzez naruszone powłoki ciała. Nerw błędny wydaje się być najlepszym ogniwem komunikacji między aktywowanym układem odpornościowym a OUN, między innymi dlatego, że blisko 80% włókien pni podprzeponowych nerwu błędnego ma charakter czuciowy (PETROVICKÝ i współaut. 2011). Za pośrednictwem wzbudzenia ośrodków znajdujących się na poziomie mózgowia, pozwala to na szybką transmisję informacji o infekcji i odpowiedź immunologiczną.

Nerw błędny jest najdłuższym i najbardziej rozbudowanym nerwem czaszkowym; należy do grupy nerwów mieszanych. Część autonomiczna nerwu błędnego rozpoczyna się w jądrze grzbietowym nerwu błędnego (łac. *nucleus dorsalis n. vagi*), które znajduje się w części grzbietowej rdzenia przedłużonego, przed NTS. Część ruchowa nerwu rozpoczyna się w jądrze dwuznacznym (łac. *nucleus ambiguus*), które znajduje się przyśrodkowo w obrębie rdzenia przedłużonego, do przodu od jądra pasma rdzeniowego nerwu trójdzielnego (łac. *nucleus tractus spinalis n. trigemini)* (BERTHOUD i NEUHUBER 2000).

Perykariony neuronów czuciowych nerwu błędnego znajdują się w obrębie leżących w rdzeniu przedłużonym zwojów, których połączenia docierają do NTS (HANS i współaut. 2011) (Ryc. 2). NTS stanowi jeden z głównych ośrodków czuciowych pnia mózgu; jego jądra zlokalizowane są w rdzeniu, zaś aksony aferentne i eferentne zbiegają się tworząc nerw i opuszczają puszkę mózgową przez otwór jarzmowy. NTS w swojej dolnej części jest umiejscowiony za jądrem grzbietowym nerwu błędnego, w środkowej zaś jest prze-



Operacja kontrolna



Wagotomia podprzeponowa

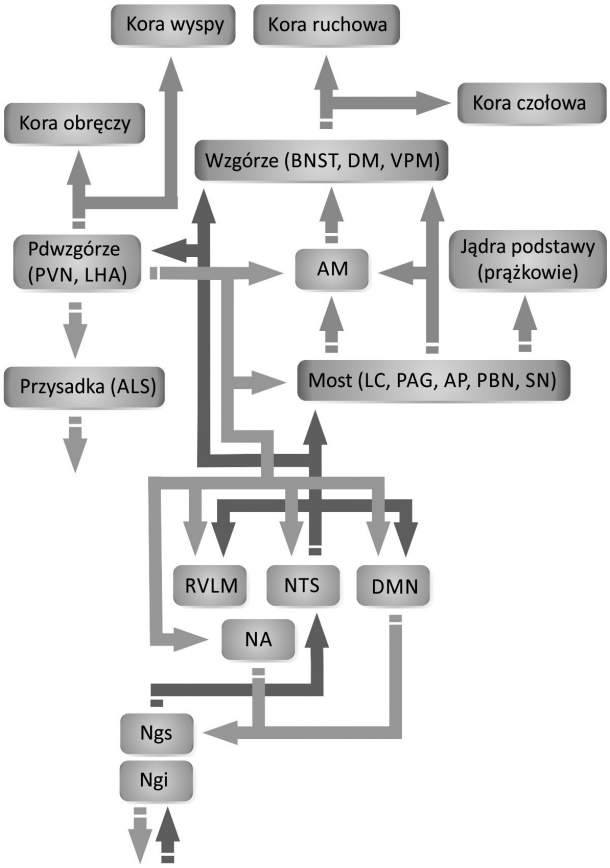
Ryc. 2. Fotografia z lewej strony przedstawia wyznakowane za pomocą Fluorogold komórki jądra pasma samotnego (NTS) oraz pola najdalszego u myszy kontrolnych.

Fotografia z prawej strony, przedstawia ten sam obszar pnia mózgu u zwierząt, u których wykonano wagotomię podprzeponową – komórki NTS i pola najdalszego nie gromadzą podanego dootrzewnowo barwnika fluorescencyjnego (skala = 350 µm; fot. M. Wieczorek).

sunięty lateralnie, granicząc z jądrami sznura tylnego i przedsionkowymi. Większość włókien czuciowych nerwu błędnego wychodzi z NTS, choć część z nich oddziela się i kończy w jądrze pasma rdzeniowego nerwu trójdzielnego oraz polu najdalszym (łac. *area postrema*). Włókna nerwowe opuszczające NTS docierają, za pośrednictwem jądra grzbietowego nerwu błędnego i jądra dwuznacznego, do zwojów przywspółczulnych (górnego i dolnego zwoju nerwu błędnego), zawierających również perykariony neuronów czuciowych. Zwoje te znajdują się w obrębie otworu szyjnego w czaszce (łac. *foramen jugulare pars major*). Po wyjściu z otworu żyły szyjnej nerw błędny biegnie, pomiędzy tętnicą szyjną wspólną a żyłą szyjną wewnętrzną, we wspólnej pochewce powięziowej, tworząc powrózek naczyniowo-nerwowy szyi. Z szyi przechodzi do śródpiersia górnego i dalej, tylnego. Następnie, w obrębie jamy brzusznej nerw błędny rozdziela się na gałązki: żołądkową, która dociera do żołądka i unerwia go, trzewną unerwiającą trzustkę i jelita oraz wątrobową unerwiającą wątrobę poprzez zwój wątrobowy (TEWFIK i MEYERS 2014).

NTS posiada bogate projekcje wstępujące (Ryc. 3), którym przypisuje się dodatkowe, regulacyjne funkcje w zakresie zachowania się, reakcji hormonalnych, autonomicznych i, co najważniejsze dla tego opracowania, immunologicznych. Z zakończeń nerwu błędnego do NTS docierają sygnały zarówno z chemoreceptorów ciałek przyzwojowych, jak i z ciałek neuroepitelialnych dróg oddechowych (BERTHOUD i NEUHUBER 2000).

Informacja z NTS przesyłana jest dalej do neuronów leżących w obrębie formacji siatkowatej (m.in. jądro okołoramieniowe przyśrodkowe), brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego i istoty szarej okołowodociągowej (PETROVICKÝ i współaut. 2011). W odpowiedzi na aktywację reakcji odpornościowej podaniem LPS czy IL-1β, zaobserwowano wzrost aktywności neuronów noradrenergicznych w obrębie tych części pnia mózgu, które następnie dają bezpośrednią projekcję noradrenergiczną do jądra przykomorowego podwzgórza (PVN) (ERICSSON i współaut. 1994), będącego początkowym ogniwem osi HPA. Noradrenergiczne wzbudzenie neuronów PVN prowadzi do wydzielania CRH, który następnie stymuluje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (kortykotropina, ang. adrenocorticotropic hormone, ACTH) z przedniego płata przysadki mózgowej i w konsekwencji prowadzi do wzrostu stężenia glikokortykoidów w surowicy krwi. Wagotomia podprzeponowa przeciwdziała wzbudzeniu neuronów PVN, które obserwuje się po dootrzewnowych podaniach IL-1β lub LPS, tym samym hamuje uwalnianie kortykotropiny i zapobiega wzrostowi stężenia glikokortykoidów w surowicy krwi (GOEHLER i współaut. 2000, WIECZOREK i współaut. 2005, WIECZOREK i DUNN 2006). Część projekcji z rdzenia przedłużonego dociera do obszaru przedwzrokowego (łac. *area preoptica*) podwzgórza, który odpowiada za integrację informacji prowadzących do wzrostu temperatury ciała (ELMQUIST i współaut. 1994).



Ryc. 3. Projekcje w obrębie OUN, związane funkcjonalnie z nerwem błędnym.

Jasne strzałki – projekcje zstępujące, ciemne strzałki – projekcje wstępujące. Ngs i Ngi, zwoje czuciowe górny i dolny nerwu błędnego; NA, jądro dwuznaczne; NTS, jądro pasma samotnego; LC, miejsce sinawe; PVN, jądro przykomorowe podwzgórza; DMN, grzbietowe jądro nerwu błędnego; AP, pole najdalsze; AM, ciało migdałowate; LHA, obszar boczny podwzgórza; PAG, istota szara okołowodociągowa; SN, istota czarna; VPM, jądro brzuszne tylno-przyśrodkowe wzgórza; DM, jądro grzbietowe przyśrodkowe wzgórza; BNST, jądro łożyskowe prążka krańcowego; ALS, przedni płat przysadki, RVLM, dogłowowy brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego; PBN, jądro okołoramieniowe.

Warto dodać, iż jadra podwzgórza oraz formacji siatkowatej są anatomicznie i funkcjonalnie powiązane z jądrem środkowym ciała migdałowatego, korą wyspy, korą obręczy i nadoczodołową korą przedczołową (CRITCHLEY i HARRISON 2013). Zatem, obok zwiększonej aktywności neuronów obszaru PVN, w odpowiedzi na stymulację immunologiczną, stwierdzono również wzrost aktywności neuronów w obrębie ciała migdałowatego, co może świadczyć o udziale tej struktury układu limbicznego w zmianach zachowania się organizmu w sytuacji rozwijającego się procesu chorobowego. Ciało migdałowate integruje napływające do mózgu informacje o charakterze emocjonalnym i motywacyjnym (JANAK i TYE 2015). Może to stanowić dla organizmu źródło informacji o charakterze ochronnym, które są niezbędne dla jego obrony i przeżycia w sytuacji rozwijającego się procesu chorobowego. Potwierdzeniem wpływu nerwu błędnego na układ limbiczny są badania KONSMANA i współaut. (2000), z których wynika, iż wagotomia blokuje wystąpienie depresji behawioralnej po dootrzewnowym podaniu rekombinowanej szczurzej IL-1β lub LPS i zapobiega ekspresji c-Fos w strukturach limbicznych i brzuszno-przyśrodkowym obszarze przedwzrokowym.

Trzecie z kolei połączenie z NTS dociera do środkowego wzgórza i kory wyspowej. Potwierdzają to dane wskazujące na wzrost ekspresji c-Fos w tych obszarach mózgowia w odpowiedzi na obwodowe podanie LPS lub IL-1β. Połączenie to może mieć znaczenie dla obserwowanych zaburzeń emocjonalnych, w tym anhedonii (GOEHLER i współaut. 2000), będącej wynikiem toczącego się procesu chorobowego. Badania z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazały zróżnicowane odzwierciedlenie w korze mózgowej pobudzenia poszczególnych włókien nerwu błędnego. W odpowiedzi na stymulację bezmielinowych włókien nerwu błędnego (włókien C), szczególnie silną reakcję obserwowano w obrębie prawego wieczka (łac. *operculum*) i przedniej kory wyspy (łac. *insula*) (WEISS i współaut. 2008), czyli struktur zaangażowanych w regulację procesów emocjonalnych. Struktury te, odpowiedzialne za regulację zachowania (CRITCHLEY i współaut. 2004), są także wiązane z reakcją immunologiczną. Wyższa aktywność lewej kory wyspy i nadoczodołowej kory przedczołowej zwiększa liczbę komórek NK (ang. natural killers), zaś osłabiona aktywność tych struktur jest związana ze zmniejszaniem się liczby pomocniczych komórek T (OHIRA i współaut. 2006). Kora obręczy, wraz z wyspą, reagują natomiast na podwyższony poziom TNF-α, spowodowany reakcją zapalną (THAYER 2009). Sugeruje to udział tych struktur przodomózgowia w immunomodulacji, która mogłaby się odbywać za pośrednictwem nerwu błędnego.

MECHANIZMY POBUDZENIA NERWU BŁĘDNEGO PRZEZ ANTYGENY

Komórki układu odpornościowego zdolne są do szybkiego wykrywania i rozpoznawania różnych antygenów dzięki dwóm głównym mechanizmom: wrodzonemu, angażującemu głownie fagocyty, i nabytemu, angażującemu limfocyty. W pierwszym przypadku patogeny mogą łączyć się z receptorami znajdującymi się na/w komórkach układu odpornościowego. W wyniku tego połączenia, komórki

odpornościowe, głównie fagocyty, ulegają aktywacji, a następnie syntetyzują i wydzielają szereg substancji, wśród nich cytokiny i chemokiny, które aktywują inne komórki układu odpornościowego. Przypuszcza się, że substancje te mogą pełnić funkcję nośników, które dostarczają informacje o rozpoczynającej się lub trwającej infekcji do OUN. W przypadku drugiego mechanizmu, komórki układu odpornościowego, tzw. komórki prezentujące antygen (makrofagi, komórki dendrytyczne i limfocyty B), wychwytują całe patogeny lub ich fragmenty i poddają je procesowi prezentacji do limfocytów T. W odpowiedzi, aktywowane limfocyty T uwalniają cytokiny, które z kolei stymulują inne komórki układu odpornościowego do walki z infekcją. Cytokiny, które zostały uwolnione z limfocytów T, według tej hipotezy, przenoszą sygnał o pobudzeniu odpornościowym do mózgu (WATKINS i współaut. 1995b).

KOMÓRKI DENDRYTYCZNE

Komórki dendrytyczne są wyjątkowo szeroko rozpowszechnione we wszystkich tkankach organizmu, w tym w obrębie narządów klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, gdzie kontaktują się z nerwami obwodowymi, w tym również z nerwem błędnym. W obrębie komórek dendrytycznych, obok układu MHC, zachodzi również ekspresja receptorów należących do rodziny Toll (ang. Toll-like receptors, TLR), które także uczestniczą w procesie rozpoznawania patogenów i ich pochodnych, a następnie przekazują sygnał o zaistnieniu odpowiedzi ostrej fazy do ośrodkowego układu nerwowego. Receptory te są cząsteczkami selektywnie rozpoznającymi główne wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP). Większość znanych receptorów TLR występuje na komórkach dendrytycznych oraz innych komórkach układu odpornościowego (MAJEWSKA i SZCZEPANIK 2006). Ich aktywacja powoduje wzrost transkrypcji genów odpowiedzi prozapalnej podczas reakcji immunologicznej. Wykazano, że w odpowiedzi na pojawienie się bakterii Gram-ujemnych i LPS w ustroju, główną rolę odgrywają receptory TLR4. Produkty transkrypcji genów dla TLR4 wykryto w strukturach łączących się z krwiobiegiem, w tym w oponach mózgowych, narządach okołokomorowych czy splocie naczyniówkowym (LAFLAMME i RIVEST 2001). Wykazano także, że mRNA dla tych receptorów ulega transkrypcji w zwoju dolnym nerwu błędnego (BARAJON i współaut. 2009). Może to oznaczać, że nerw błędny pośredniczy w przekazywaniu do OUN informacji o wzbudzeniu receptorów TLR.

Istotnym dla komunikacji między OUN i układem immunologicznym jest mechanizm rozpoznawania i późniejszej prezentacji patogenu limfocytom T. Spośród komórek układu odpornościowego, szczególną rolę w tym procesie odgrywają komórki dendrytyczne. Stanowią one najbardziej efektywną populację komórek prezentujących antygen (GRANUCCI i współaut. 2003, OTH i współaut. 2016). Dojrzałe formy komórek dendrytycznych charakteryzują się wysoką ekspresją cząsteczek układu MHC klasy II oraz cząsteczek kostymulujących, które z kolei są niezbędne do prezentacji antygenu limfocytom T. Proces dojrzewania komórek dendrytycznych indukują bodźce bakteryjne rozpoznawane przez ich receptory, a także cytokiny wydzielane przez pozostałe komórki należące do układu immunologicznego (NI i O'NEILL 1997, GRANUCCI i współaut. 2003). Komórki dendrytyczne w obecności LPS wykazują wzrost transkrypcji genów dla układu MHC, a ekspresja tych cząsteczek zachodzi bardzo szybko (OTH i współaut. 2016). Proces aktywacji limfocytów T poprzez mechanizm prezentacji antygenu zachodzi wieloetapowo; po przetworzeniu białkowych antygenów, za pośrednictwem cząsteczek układu MHC klasy II na powierzchni komórek dendrytycznych, następuje prezentacja immunogennych peptydów stanowiących epitop (determinanta antygenowa). Następnie limfocyty T rozpoznają powstały kompleks determinanty z cząsteczkami MHC dzięki swoistym receptorom TcR (ang. T cell *receptor*) (NI i O'NEILL 1997, OTH i współaut. 2016).

Na rolę komórek dendrytycznych w przekazywaniu informacji o aktywacji reakcji odpornościowej do nerwu błędnego, wskazuje również ich lokalizacja. Komórki te znajdują się bowiem w sąsiedztwie nerwu błędnego oraz w tak zwanych ciałkach przyzwojowych (łac. *paraganglia*), które łączą się z tym nerwem. Komórki dendrytyczne, kontaktujące się z nerwem błędnym, w odpowiedzi na dootrzewnowe podanie LPS syntetyzują i uwalniają IL-1β. Oznacza to, że komórki te stanowią źródło „cząsteczek informacyjnych", zdolnych do aktywacji zakończeń obwodowych nerwu błędnego (EK i współaut.1998, GOEHLER i współaut. 1999). Komórki dendrytyczne mają zdolność do przemieszczania się, co jest ich ważną własnością z punktu widzenia walki z patogenami i tym samym obrony organizmu. Dzięki tej zdolności mogą się aktywnie przemieszczać w miejsca, w których znajdują się potencjalne źródła infekcji. Następnie łączą się z patogenem, jego częścią (LPS czy enterotoksyny B *Staphylococcus aureus*, SEB) lub wydzielaną toksyną. W następstwie tego procesu dochodzi do zapoczątkowania odpowiedzi immunologicznej. Podobnie jak potencjalne źródła infekcji, które mogą się znajdować w każdej czę-

ści organizmu, tak również właściwe dla ich rozpoznania receptory muszą być odpowiednio zlokalizowane, co jest jednym z głównych zadań komórek dendrytycznych (GOEHLER i współaut. 2000).

KOMÓRKI KUPFFERA

Do komórek układu odpornościowego biorących udział w przekazywaniu informacji do OUN należą też komórki Kupffera. Są to makrofagi wątrobowe mające zdolność prezentacji antygenu, które ze względu na umiejscowienie mogą oddziaływać na układ nerwowy poprzez wątrobową gałązkę nerwu błędnego. Wiadomo, że komórki te w odpowiedzi na obecność LPS wydzielają różnego rodzaju cytokiny, w tym TNF-α. Wykazano, że aktywność ta tłumiona jest w komórkach wyizolowanych z wątroby myszy, u których uprzednio przeprowadzono zabieg wagotomii (KESSLER i współaut. 2012, LI i współaut. 2014). Komórki Kupffera pośredniczą również w indukcji gorączki. Fragment C5a białka dopełniacza, wytwarzany w odpowiedzi na obecność LPS, stymuluje zależne od COX-1 i/lub COX-2 uwalnianie PGE2 z komórek Kupffera (komórki te konstytutywnie posiadają obie izoformy enzymu COX). Wydzielana PGE2 natomiast może bezpośrednio oddziaływać na swoiste receptory (EP_{1-4}) znajdujące się na sąsiadujących z nimi zakończeniach nerwu błędnego (BLATTEIS 2004, WARNER i MITCHELL 2004).

KOMÓRKI M

W odniesieniu do układu pokarmowego, podobną rolę mogą pełnić komórki M (ang. microfold cell) występujące w kępkach Peyera. Są to elementy należące do tkanki limfatycznej jelita cienkiego, biorące udział w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej. Komórki M, będące wyspecjalizowanymi komórkami nabłonkowymi, otoczone są licznymi limfocytami. Jedną z ich najważniejszych funkcji jest wychwyt i transport antygenów ze światła jelita do układu immunologicznego śluzówki jelita. Komórki te mogą również brać udział w procesie prezentacji antygenu limfocytom T, ponieważ zachodzi w nich ekspresja głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy II. Wiadomo, że podobnie jak komórki dendrytyczne, komórki M posiadają receptory TLR oraz, że aktywacja tych receptorów indukuje ich proliferację. Komórki M charakteryzuje ponadto zdolność do syntezy i wydzielania IL-1β (MILLER i współaut. 2007, OHNO 2015), które ze wspomnianych cytokin najsilniej oddziałuje na OUN.

Obok cytokin, również prostaglandyny biorą udział w mechanizmach przekazywania informacji neuroimmunologicznej, ułatwiając w ten sposób, kierowany przez OUN, proces samoobrony organizmu (BLATTEIS i SEHIC 1997). Wykazano, że cytokiny i inne mediatory obwodowe aktywują funkcje czuciowe nerwu błędnego w sposób zależny właśnie od prostaglandyn. Neurony czuciowe ciałek przyzwojowych nerwu błędnego posiadają receptory dla PGE2, zaś hamowanie produkcji prostaglandyn powoduje osłabienie zarówno obwodowej, jak i centralnej odpowiedzi na infekcję. Ponadto, istnieje możliwość, że oprócz bezpośredniego oddziaływania na receptory PGE na zakończeniach nerwu błędnego, prostaglandyny mogą również wpływać na ekspresję lub funkcjonowanie receptorów dla IL-1β (EK i współaut.1998). Może to oznaczać, że prostaglandyny biorą udział w regulacji więcej niż jednego mechanizmu komunikacji między OUN a układem odpornościowym.

ROLA NERWU BŁĘDNEGO W MECHANIZMIE KOMUNIKACJI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO Z OUN

Informację o pobudzeniu układu odpornościowego nerw błędny może odbierać w dwojaki sposób. Po pierwsze, jego obwodowe zakończenia czuciowe pobudzane są bezpośrednio przez sygnały chemiczne pochodzące z komórek odpornościowych. Wykazano, że na obwodowych, czuciowych zakończeniach nerwu błędnego następuje ekspresja receptorów dla IL-1β (receptor typu 1). Ponadto szereg zakończeń obwodowych nerwu błędnego posiada receptory dla prostaglandyn, szczególnie receptory dla PGE2 (EK i współaut. 1998). Obwodowe zakończenia nerwu błędnego mają także receptory dla substancji produkowanych i uwalnianych przez komórki tuczne (tachykininy czy neurokininy) i mogą być przez nie pobudzane (UNDEM i współaut. 1993, FISHER i współaut. 1996). Stwierdzono również, że aktywność receptorów dla neurokininy-2 na obwodowych zakończeniach nerwu błędnego wzrasta w wyniku kontaktu z antygenem. W efekcie takiego kontaktu następuje uwrażliwienie zakończeń nerwu, co prowadzi do wzmożonej odpowiedzi w przypadku powtórnego zetknięcia się z tym samym antygenem. Zjawisko to może świadczyć o szczególnie istotnej roli nerwu błędnego, związanej z przekazywaniem informacji o rozwijającej się infekcji do OUN (WEINREICH i współaut. 1997).

Drugi, pośredni mechanizm wzbudzenia nerwu błędnego zakłada, że na chemiczne sygnały o aktywacji reakcji odpornościowej reagują komórki towarzyszące, z którymi kontaktują się gałązki obwodowe nerwu. Dopiero te komórki zapoczątkowują proces pobudzenia samego nerwu. Wspomniana

wcześniej lokalizacja obwodowych zakończeń nerwu błędnego potwierdza to założenie. Należy podkreślić, że we wszystkich tych miejscach organizmu, które ze względu na swoje fizjologiczne funkcje, narażone są na częste kontakty z patogenami, znajdują się zakończenia nerwu błędnego. Leżą one w obrębie oraz w bliskim sąsiedztwie komórek lub narządów układu odpornościowego. Są to: wspomniane już komórki Kupffera w wątrobie (LI i współaut. 2014), należące do tkanki limfatycznej jelita cienkiego kępki Peyera (OHNO 2015) oraz ciałka nabłonka nerwowego w drogach oddechowych (ANDRIAENSEN i współaut. 1998). Stwierdzono również, że zakończenia nerwu błędnego znajdują się w obrębie węzłów chłonnych, co pozwala na precyzyjne kontrolowanie wszelkich zmian będących efektami aktywacji reakcji odpornościowej w obrębie narządów, które do niego należą (GOEHLER i współaut. 2000).

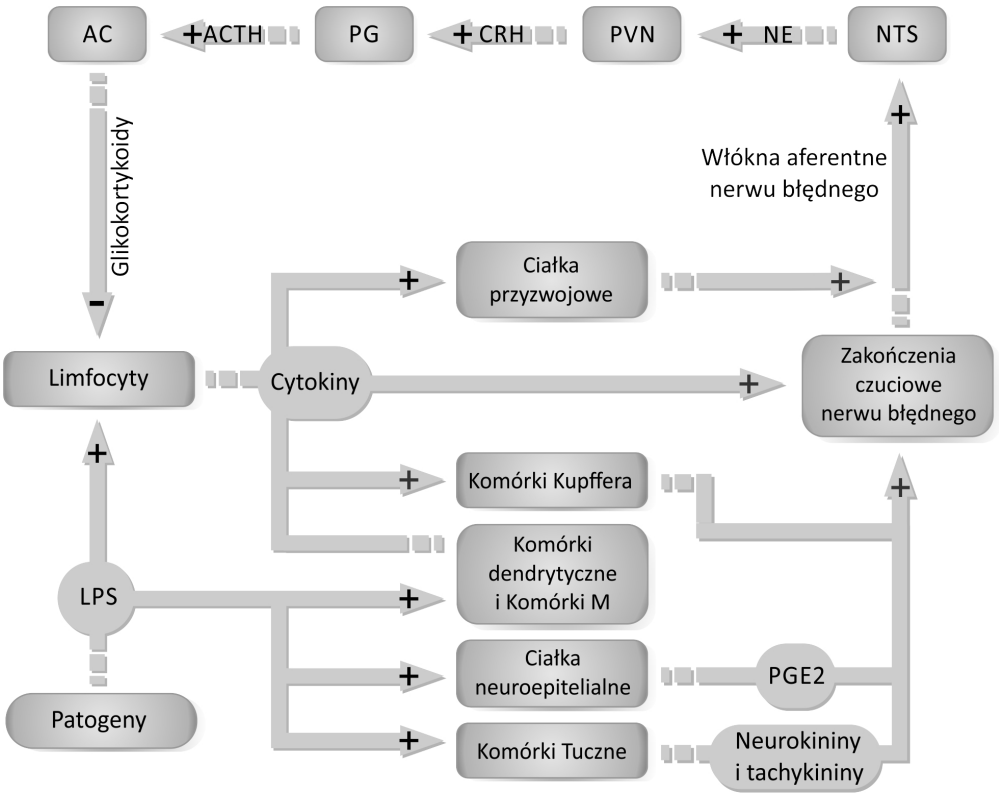
Obwodowe zakończenia nerwu błędnego mogą być również pobudzane przez komórki znajdujące się w ciałkach przyzwojowych zlokalizowanych wokół gałązek tego nerwu. Używając znakowanych ligandów receptorów dla IL-1β, potwierdzono występowanie miejsc receptorowych na komórkach, które się tam znajdują. W obrębie tych narządów występuje jeszcze jeden rodzaj komórek, których funkcje są podobne do funkcji komórek mikrogleju i komórek odpornościowych (GOEHLER i współaut. 1999). Ponieważ ciałka przyzwojowe są unerwiane przez zakończenia nerwu błędnego oraz przepływa przez nie krew i limfa, ich komórki mogą kontrolować skład płynów ustrojowych (BERTHOUD i współaut. 1995). W związku z tym, nerw błędny prawdopodobnie odbiera wszelkie sygnały z układu odpornościowego przenoszone przez krew i limfę (GOEHLER i współaut. 2000). Podobną rolę jak ciałka przyzwojowe pełnią ciałka nabłonkowo-nerwowe znajdujące się w płucach, również bogato unerwiane przez zakończenia aferentne nerwu błędnego (ANDRIAENSEN i współaut.1998, MCCUSKER i KELLEY 2013); tak jak ciałka przyzwojowe w odniesieniu do płynów ustrojowych, kontrolują one skład napływającego do układu oddechowego powietrza i w ten sposób stanowią rodzaj łącza pomiędzy układem odpornościowym i układem nerwowym (GOEHLER i współaut. 2000). Dane te pokazują, że pobudzenie nerwu błędnego może być wynikiem sygnałów chemicznych, które są generowane bezpośrednio po zetknięciu się organizmu z patogenem, na przykład LPS lub SEB (MCCUSKER i KELLEY 2013).

W doświadczeniach na zwierzętach, w których dokonywano przecięcia gałązek nerwu błędnego poniżej przepony (wagotomia podprzeponowa) zwykle nie obserwowano pełnego zablokowania odpowiedzi ze strony OUN na obwodową aktywację reakcji odpornościowej (GOEHLER i współaut. 2000, WIECZOREK i współaut. 2005). Całkowite przecięcie nerwu błędnego prowadziłoby nie tylko do odnerwienia narządów jamy brzusznej, ale również narządów klatki piersiowej, płuc i serca, co w konsekwencji powoduje poważne zaburzenia pracy organizmu prowadzące do śmierci. Z tego powodu badanie pełnego wpływu nerwu błędnego na procesy neuroimmunologiczne jest niezwykle trudne, a w konsekwencji droga neuronalna jest traktowana jako jeden z wielu mechanizmów wymiany informacji między OUN a układem odpornościowym.

PODSUMOWANIE

W świetle przedstawionych danych doświadczalnych udział nerwu błędnego w procesie komunikacji układu odpornościowego z układem nerwowym wydaje się bezsporny. Hipotezę tę wzmacnia fakt, że część efektów fizjologicznych, hormonalnych i neurochemicznych, wywołanych infekcją lub stanem zapalnym, jest w znacznym stopniu zahamowana po przeprowadzeniu wagotomii podprzeponowej. Wspomniane efekty są także nieodłącznymi składowymi aktywacji układu odpornościowego w sytuacji toczącego się procesu chorobowego, a w warunkach doświadczalnych, podania IL-1β lub LPS. Jednak wagotomia nie jest w stanie całkowicie zablokować efektów pobudzenia układu odpornościowego. Zabieg ten nie zapobiega całkowicie wzrostowi stężenia ACTH i glikokortykoidów w surowicy krwi, a jedynie w znacznym stopniu je obniża. Należy sądzić, że nerw błędny jest, choć bardzo ważną, to tylko jedną z wielu dróg umożliwiających łączność pomiędzy układem odpornościowym i układem nerwowym (WIECZOREK i współaut. 2005, MCCUSKER i KELLEY 2013).

Podsumowując, należy podkreślić, że komórki układu odpornościowego, po zetknięciu z antygenami, uwalniają właściwe dla siebie mediatory: cytokiny i chemokiny. One z kolei mogą oddziaływać na obwodowe zakończenia nerwu błędnego w sposób bezpośredni lub za pośrednictwem komórek znajdujących się w obrębie ciałek przyzwojowych. Aktywowane w ten sposób gałązki nerwu błędnego przesyłają sygnał/sygnały do OUN, rozpoczynając tym samym neurofizjologiczną odpowiedź organizmu, charakterystyczną dla fazy ostrej. Jej cechą charakterystyczną na poziomie OUN jest wzrost aktywności noradrenergicznej w obrębie PVN i pobudzenie osi HPA, z obserwowanym wzrostem stężenia ACTH i glikokortykoidów w osoczu krwi. Wzmożona aktywność osi



Ryc. 4. Mechanizmy pobudzania zakończeń nerwu błędnego, prowadzące do aktywacji osi HPA (+ oddziaływanie stymulujące, – oddziaływanie hamujące).

HPA, jak wynika z klasycznych już dzisiaj doświadczeń Besedowsky'ego i jego zespołu (BESEDOVSKY i współaut. 1986), prowadzi do zamknięcia pętli wzajemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy glikokortykoidami i aktywnością komórek układu odpornościowego (Ryc. 4). W ten sposób nerw błędny wydaje się stanowić jedną z dróg przepływu informacji o stanie aktywności układu odpornościowego do OUN. Droga ta może mieć zasadnicze znaczenie kontrolno-regulujące dla aktywności układu odpornościowego w sytuacji rozwijającego się i toczącego procesu chorobowego o charakterze infekcyjnym.

Obecny stan wiedzy nie dostarcza wyczerpującej odpowiedzi określającej, który z zaproponowanych mechanizmów wymiany informacji między układami odpornościowym i nerwowym ma znaczenie kluczowe. Prawdopodobnie wszystkie one współistnieją i w określonych warunkach fizjologicznych lub patofizjologicznych ustroju wzajemnie się uzupełniają. Pytanie o mechanizm oddziaływania cytokin na OUN należałoby więc postawić w brzmieniu zaproponowanym przez DUNNA (2002): „która cytokina i jaką specyficzną informację przenosi?". W praktyce jest to równoznaczne z przypisaniem określonej cytokinie specyficznej roli oraz efektu, jaki wywiera na OUN.

Streszczenie

Współczesne badania nad komunikacją neuroimmunologiczną pozwalają coraz lepiej zrozumieć odpowiedź odpornościową organizmu oraz zachowania człowieka i zwierząt w chorobie. Jedną z najważniejszych dróg tej komunikacji jest nerw błędny. Jego aferentne zakończenia zbierają informacje bezpośrednio, wykorzystując receptory dla cząsteczek sygnałowych układu odpornościowego oraz pośrednio dzięki komunikacji z innymi, wyspecjalizowanymi komórkami. Wskutek tych procesów ośrodkowy układ nerwowy otrzymuje informacje niezbędne do regulacji odpowiedzi odpornościowej, aktywności hormonalnej i zachowania. Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat procesów fizjologicznych pozwalających nerwowi błędnemu na pośredniczenie w komunikacji między pobudzonym układem odpornościowym a ośrodkowym układem nerwowym.

LITERATURA

ANDRIAENSEN D., TIMMERMANS J. P., BROUNS I., BERTHOUD H. R., NEUHUBER W. L., SCHEUERMANN D. W., 1998. *Pulmonary intraepithelial vagal nodose afferent nerve terminals are confined to neuroepithelial bodies: an anterograde tracing and confocal microscopy study in adult rats.* Cell Tissue Res. 293, 395-405.

ANISMAN H., MERALI Z., 1999. *Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure.* Adv. Exp. Med. Biol. 461, 199-233.

BANKS W. A., KASTIN A. J., BROADWELL R. D., 1995. *Passage of cytokines across the blood-*

-brain barrier. Neuroimmunomodulation 2, 241-248.

BARAJON I., SERRAO G., ARNABOLDI F., OPIZZI E., RIPAMONTI G., BALSARI A., RUMIO C., 2009. *Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia.* J. Histochem. Cytochem. 57, 1013-1023.

BERTHOUD H. R., NEUHUBER W. L., 2000. *Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system.* Auton. Neurosci. 85, 1-17.

BERTHOUD H. R., KRESSEL M., NEUHUBER W. L., 1995. *Vagal afferent innervation of the rat abdominal paraganglia as revealed by anterograde Di-tracing and confocal microscopy.* Acta Anat. 152, 127-132.

BESEDOVSKY H., DEL REY A., SORKIN E., 1979. *Antigenic competition between horse and sheep red blood cells as a hormone-dependent phenomenon.* Clin. Exp. Immunol. 37, 106-113.

BESEDOVSKY H., DEL REY A., SORKIN E., DA PRADA M., BURRI R., HONEGGER C., 1983. *The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons.* Science 221, 564-566.

BESEDOVSKY H., DEL REY A., SORKIN E., DINARELLO C. A., 1986. *Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones.* Science 233, 652-654.

BLATTEIS C. M., 2004. *The cytokine-prostaglandin cascade in fever production: fact or fancy?* J. Therm. Biol. 29, 359-368.

BLATTEIS C. M., 2007. *The onset of fever: new insights into its mechanism.* Prog. Brain Res. 162, 3-14.

BLATTEIS C. M., SEHIC E., 1997. *Fever: how many circulating pyrogens signal the brain.* News Physiol. Sci. 21, 274-284.

CRITCHLEY H. D., HARRISON N. A., 2013. *Visceral influences on brain and behavior.* Neuron 77, 624-638.

CRITCHLEY H. D., WIENS S., ROTSHTEIN P., ÖHMAN A., DOLAN R. J., 2004. *Neural systems supporting interoceptive awareness.* Nat. Neurosci. 7, 189-195.

DANTZER R., KELLEY K. W., 1989. *Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system.* Life Sci. 44, 1995-2008.

DINARELLO C. A., 2014. *An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer.* Mol. Med. 20, 43-58.

D'MELLO C., SWAIN M. G., 2016. *Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression.* Curr. Top Behav. Neurosci. 31, 73-94.

DUNN A. J., 1989. *Psychoneuroimmunology for the psychoneuroendocrinologist: a review of animal studies of nervous system-immune system interactions.* Psychoneuroendocrinology 14, 251-274.

DUNN A. J., 2002. *Mechanisms by which cytokines signal the brain.* Int. Rev. Neurobiol. 52, 43-65.

EK M., KUROSAWA M., LUNDEBERG T., ERICSSON A., 1998. *Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1β: role of endogenous prostaglandins.* J. Neurosci. 18, 9471-9479.

ELMQUIST J. K., SCAMMELL T. E., SAPER C. B., 1994. *Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response.* Trends Neurosci. 20, 565-570.

ERICSSON A., KOVACS K. J., SAWCHENKO P. E., 1994. *A functional neuroanatomical analysis of central pathways subserving the effects of inteleukin-1 on stress-related neuroendocrin neurons.* J. Neurosci. 14, 897-913.

FISHER A., MCGREGOR G. P., SARIA A., PHILIPIN B., KUMMER W., 1996. *Induction of tachynin gene and peptide expression in guinea-pig nodose primary afferent neurons by allergic airway inflammation.* J. Clin. Invest. 98, 2284-2291.

GOEHLER L. E., GAYKEMA R. P. A., HARMMACK S. E., MAIER S. F., WATKINS L. R., 1998a. *Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve.* Brain Res. 804, 306-310.

GOEHLER L. E., GAYKEMA R. P. A., KHORSAND J., KLEINER J., SCHWARTZ B. A., MAIER S. F., WATKINS L. R., 1998b. *Staphylococcal enterotoxin B induces c-Fos immunoreactivity in rat nervous system.* Soc. Neurosci. Abstr. 24, 1611.

GOEHLER L. E., GAYKEMA R. P. A., NGUYEN K. T., LEE J. L., TILDERS F. J. H., MAIER S. F., WATKINS L. R., 1999. *Interleukin-1β in immune cells of the abdominal vagus nerve: an immune to nervous link?* J. Neurosci. 17, 2799-2806.

GOEHLER L. E., GAYKEMA R. P. A., HANSEN M. K., ANDERSON K., MAIER S. F., WATKINS L. R., 2000. *Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway.* Auton. Neurosci. 85, 49-59.

GRANUCCI F., ZANONI I., FEAU S., RICCIARDI-CASTAGNOLI P., 2003. *Dendritic cell regulation of immune responses: a new role for interleukin 2 at the intersection of innate and adaptive immunity.* EMBO J. 22, 2546-2551.

HANS J., NĚMCOVÁ V., LAMMENS M., OVEREEM S., KEYSE A., 2011. *The autonomic nervous system.* [W:] *Clinical neuroanatomy.* HANS J. (red.). Springer Berlin Heidelberg, 565-602.

HART B. L., 1988. *Biological basis of the behavior of sick animals.* Neurosci. Biobehav. Rev. 12, 123-137.

JANAK P. H., TYE K. M., 2015. *From circuits to behaviour in the amygdala.* Nature 517, 284-292.

KENT S., BLUETHE R. M., KELLY K. W., DANZER R., 1992. *Sickness behavior as a new target for drug development.* Trends Pharmacol. Sci. 13, 24-28.

KESSLER W., DIEDRICH S., MENGES P., EBKER T., NIELSON M., PARTECKE L. I., TRAEGER T., CZIUPKA K., VAN DER LINDE J., PULS R., BUSEMANN A., HEIDECKE C., MAIER S., 2012. *The role of the vagus nerve: modulation of the inflammatory reaction in murine polymicrobial sepsis.* Mediators Inflamm. 2012, 1-9.

KLUGER M. J., 1991. *Fever: role of pyrogens and cryogens.* Physiol. Rev. 71, 93-127.

KONSMAN J. P., LUHESHI G. N., BLUTHÉ R. M., DANTZER R., 2000. *The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis.* Eur. J. Neurosci. 12, 4434-4446.

LAFLAMME N., RIVEST S., 2001. *Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating Gram-negative bacterial cell wall components.* FASEB J. 15, 155-163.

LARSON S. J., DUNN A. J., 2001. *Behavioral effects of cytokines.* Brain Behav. Immun. 15, 371-387.

LI Y., XU Z., YU Y., YUAN H., XU H., ZHU Q., WANG C., SHI, X., 2014. *The vagus nerve attenuates fulminant hepatitis by activating the Src kinase in Kuppfer cells.* Scand. J. Immunol. 79, 105-112.

MAJEWSKA M., SZCZEPANIK M., 2006. *The role of toll-like receptors (TLR) in innate and adaptive immune responses and their function in immune response regulation*. Post. Hig. Med. Dosw. 60, 52-63.

MALARKEY D. E., JOHNSON K., RYAN L., BOORMAN G., MARONPOT R. R., 2005. *New insights into functional aspects of liver morphology*. Toxicol. Pathol. 33, 27-34.

MCCUSKER R. H., KELLEY K. W., 2013. *Immune–neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior*. J. Exp. Biol. 216, 84-98.

MILLER H., ZHANG J., KUO LEE R., PATEL G. B., CHEN W., 2007. *Intestinal M cells: the fallible sentinels?* World J. Gastroenterol. 13, 1477-1486.

NI K., O'NEILL H. C., 1997. *The role of dendritic cells in T cell activation*. Immunol. Cell Biol. 75, 223-230.

OHIRA H., ISOWA T., NOMURA M., ICHIKAWA N., KIMURA K., MIYAKOSHI M., YAMADA J., 2006. *Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor*. Neuroimage 39, 500-514.

OHNO H., 2015. *Intestinal M cells*. J. Biochem. 159, 151-160.

OTH T., VANDERLOCHT J., VAN ELSSEN C. H., BOS G. M., GERMERAAD W. T., 2016. *Pathogen-associated molecular patterns induced crosstalk between dendritic cells, T helper cells, and natural killer helper cells can improve dendritic cell vaccination*. Mediators Inflamm. 2016, 1-12.

PETROVICKÝ P., NĚMCOVÁ V., HANS J., OVEREEM S., VOS P., 2011. *The reticular formation and some related nuclei*. [W:] *Clinical neuroanatomy*. HANS J. (red.). Springer Berlin Heidelberg, 211-247.

QUAN N., STERN E. L., WHITESIDE M. B., HERKENHAM M., 1999. *Induction of proinflamatory cytokine mRNA in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolisaccharide in the rat*. J. Neuroimmunol. 93, 72-80.

RIVEST S., 2001. *How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitory-adrenal axis*. Psychoneuroendocrinology 26, 761-788.

SOLOMON G. F., 1987. Psychoneuroimmunology: interactions between central nervous system and immune system. J. Neurosci. Res. 18, 1-9.

SOSZYŃSKI D., 2004. *The mechanisms of induction and the adaptive value of sickness behavior*. Post. Hig. Med. Dosw. 58, 74-82.

ŚRÓDKA A., GRYGLEWSKI R. W., SZCZEPAŃSKI W., 2006. *Browicz or Kupffer cells?* Pol. J. Pathol. 57, 183-185.

TEWFIK T. L., MEYERS A. D., 2014. *Vagus nerve anatomy*. http://emedicine.medscape.com/article/1875813-overview.

THAYER J. F., 2009. *Vagal tone and the inflammatory reflex*. Cleve Clin. J. Med. 76, 23-26.

TURBULL A. V., RIVIER C., 1999. *Regulation of the hypothalamic-pituitory-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action*. Physiol. Rev. 79, 1-71.

UNDEM B. J., HUBBARD W., WEINREICH D., 1993. *Immunologically induced neuromodulation of guinea pig nodose ganglion neurons*. J. Auton. Nerv. Syst. 44, 35-44.

VALENTINE A. D., MEYERS C. A., KLING M. A., RICHELSON E., HAUSER P., 1998. *Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy*. Semin. Oncol. 25, 39-47.

WARNER T. D., MITCHELL J. A., 2004. *Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic*. FASEB J. 18, 790-804.

WATKINS L. R., GOEHLER L. E., RELTON J. K., TARTAGILA N., SILBERT L., MARTIN D., MAIER S. F., 1995a. *Blockade of Interleukin-1-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication*. Neurosci. Lett. 183, 27-31.

WATKINS L. R., MAIER S. F., GOEHLER L. E., 1995b. *Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms*. Life Sci. 57, 1011-1026.

WEINREICH D., MOORE K. A., TAYLOR G. E., 1997. *Allergic inflammation in isolated vagal sensory ganglia unmasks silent NK-2 tachynin receptors*. J. Neurosci. 17, 7683-7693.

WEISS T., STRAUBE T., BOETTCHER J., HECHT H., SPOHN D., MILTNER W. H., 2008. *Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C-and Aδ-fibers*. Neuroimage 41, 1372-1381.

WIECZOREK M., DUNN A. J., 2006. *Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats*. Brain Res. 1101, 73-84.

WIECZOREK M., ŚWIERGIEL A. H., POURNAJAFI-NAZARLOO H., DUNN A. J., 2005. *Physiological and behavioral responses to interleukin-1β and LPS in vagotomized mice*. Physiol. Behav. 85, 500-511.

YARON I., SHIRAZI I., JUDOVICH R., LEVARTOVSKY D., CASPI D., YARON M., 1999. *Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures*. Arthritis Rheum. 42, 2561-2568.

ZORRILLA E. P., LUBORSKY L., MCKAY J. R., ROSENTHAL R., HOULDIN A., TAX A., SCHMIDT K., 2001. *The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review*. Brain Behav. Immun. 15, 199-226.

KOSMOS Vol. 66, 4, 651–663, 2017

Anna Kobrzycka[1], Konrad Rudnicki[2], Grzegorz Jabłoński[3], Marek Wieczorek[1]

[1]*Department of Neurobiology, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Lodz, Pomorska 141/143, 90-236 Lodz,*
[2]*University of Antwerp, Faculty of Social Sciences, Department of Communication Science, 2000 Antwerp, Belgium, St-Jacobstraat 2,*
[3]*Department of Animal and Human Physiology, Faculty of Biology, University of Gdańsk, Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk,*
E-mail: anna.kobrzycka@biol.uni.lodz.pl, konrad.rudnicki@uantwerpen.be, grzegorz.jablonski@biotech.ug.edu.pl, marek.wieczorek@biol.uni.lodz.pl

IMMUNOSENSORY FUNCTIONS OF THE VAGUS NERVE

Summary

Contemporary research on neuroimmune communication allowed us to expand on our understanding of the immune response as well as human and animals sickness behavior. One of the most important paths of communication is the vagus nerve. Its afferent endings gather information directly thanks to their receptors for signaling molecules of the immune system, as well as indirectly by communicating with other specialized cells. As a result, central nervous system collects information necessary for regulating the immune response, hormonal activity and behavior. The purpose of this work is to summarize our current knowledge on the physiological processes that allow the vagus nerve to mediate the communication between the immune system and the central nervous system.

Key words: immune system, immunomodulation, nervous system, sickness behavior, vagus nerve