PAWEŁ NAPONA, ANNA KOBRZYCKA, MAREK WIECZOREK

*Katedra Neurobiologii
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki
Pomorska 141/143, 90-236 Łódź
E-mail: pawel.napora@unilodz.eu
marek.wieczorek@biol.uni.lodz.pl*

PROSTAGLANDYNA E2 JAKO CZĄSTECZKA KOMUNIKACJI POMIĘDZY UKŁADEM NERWOWYM I ODPORNOŚCIOWYM

HUMORALNA DROGA KOMUNIKACJI UKŁADU NERWOWEGO Z ODPORNOŚCIOWYM

Inwazja patogenów prowadzi do zaburzenia zarówno lokalnej, jak i ogólnej homeostazy organizmu. Stan taki skutkuje aktywacją układu odpornościowego i uruchomieniem kaskady reakcji określanych mianem odpowiedzi zapalnej. Odpowiedź ta ma na celu ograniczenie rozwoju patogenu, jego unieszkodliwienie i usunięcie z organizmu. Procesy prozapalne obejmują między innymi syntezę szeregu substancji sygnałowych, które docierając do OUN pozwalają na uruchomienie centralnie kontrolowanych procesów przeciwzapalnych, zapobiegających nadmiernej aktywacji układu odpornościowego, prowadzącej potencjalnie do alergii lub chorób autoimmunologicznych (UFNAŁ i WOŁYŃCZYK-GMAJ 2011).

Kluczową rolę w utrzymaniu równowagi pomiędzy procesami pro- i przeciwzapalnymi pełni efektywna wymiana informacji pomiędzy układem odpornościowym i nerwowym. W toku ewolucji organizmy zwierząt wykształciły specyficzne mechanizmy, za pośrednictwem których OUN jest informowany o stanie wzbudzenia układu odpornościowego (SKOWRON-CENDRZAK 1993). Literatura naukowa klasyfikuje je jako mechanizmy komórkowe i humoralne (REARDON i współaut. 2018). Tak zgrupowane mechanizmy współtworzą dwie odmienne drogi komunikacji między omawianymi układami: nerwową i

humoralną. Droga nerwowa, funkcjonująca za pośrednictwem nerwów obwodowych, reprezentowana jest m.in. przez wstępujące włókna czuciowe nerwu błędnego (KOBRYCKA i współaut. 2017). Drogę humoralną stanowią mediatory uwalniane do płynów ustrojowych podczas wszystkich faz stanu zapalnego przez komórki immunokompetentne lub inne komórki zaangażowane w reakcje odpornościowe (monocyty, makrofagi, śródbłonek, komórki gleju oraz keranocyty) (CAŁKOSIŃSKI i współaut. 2009). Mediatorami informującymi OUN o stanie wzbudzenia układu odpornościowego są między innymi: cytokiny i prostaglandyny (BANKS 2015). Cytokiny stanowią różnorodną rodzinę glikoprotein o charakterze regulatorowym oraz pro- lub przeciwzapalnym. Posiadają stosunkowo dużą masę cząsteczkową, która może dochodzić nawet do około 70 kDa. Wykazują również właściwości hydrofilowe, co wraz z ich dużą masą uniemożliwia im swobodne przenikanie przez barierę krew-mózg (ang. blood-brain barrier, BBB) (DINARELLO 1999, STENKEN i POSCHENRIEDER 2015). Mimo tego według niektórych autorów cytokiny takie jak: IL-1 β , IL-6, TNF- α przekazują do OUN za pośrednictwem kilku mechanizmów informacji o wzbudzeniu komórek odpornościowych. Pierwszym z nich jest oddziaływanie cytokin na neurony, których zakończenia dendrytyczne znajdują się w obrębie narządów okołokomorowych (ang. circumventricular organs, CVO), gdzie BBB nie funkcjonuje (RIVEST 2010, BIANCARDI i STERN 2016).

Drugim jest transport cytokin do OUN przez białkowe transportery błonowe zlokalizowane w BBB (BANKS 2015). Trzecim jest wydzielanie cytokin bezpośrednio do parenchymy mózgu przez wzbudzone komórki mikrogleju (HANSSON 2010). Czwarty mechanizm nie polega bezpośrednio na przenikaniu cytokin do OUN, lecz na wytworzeniu w jego obrębie drugorzędowego mediatora stanu zapalnego - prostaglandyny E2 (PGE₂) (ANDREASSON 2010).

Przedstawione mechanizmy podkreślają znaczącą rolę cytokin. Warto jednak zauważyć, że podczas rozwoju stanu zapalnego, w humoralnej drodze przekazywania informacji do OUN uczestniczy także szereg innych substancji takich jak: histamina, tlenek azotu i prostaglandyny (CAŁKOSIŃSKI i współaut. 2009). W niniejszym opracowaniu chcielibyśmy przybliżyć rolę PGE₂ w komunikacji pomiędzy układem nerwowym i immunologicznym.

PROSTAGLANDYNY

Prostaglandyny należą do jednej z najważniejszych klas mediatorów lipidowych, eikozanoidów, które są syntetyzowane przy udziale cyklooksygenaz, enzymów związanych z prawidłowym funkcjonowaniem np. żołądka, nerek, układu sercowo-naczyniowego, a także immunologicznego (KOEBERLE i WERZ 2015). Związki te zaangażowane są również w przebieg wielu procesów patofizjologicznych, do których zalicza się: uszkodzenia tkanek, stany zapalne i procesy nowotworzenia (SEO i OH 2017). Synteza prostaglandyn, może zachodzić w każdej komórce organizmu ssaków (FUNK 2001) i jest zależna od aktywności kompleksu enzymatycznego tworzonego przez: fosfolipazę A (PLA), syntazę cyklicznego nadtlenku prostaglandyny H (cyklooksygenazy, COX) oraz syntazę prostaglandyn (mikrosomalnej bądź cytozolowej, PGES). W kontekście komunikacji między układem nerwowym i odpornościowym szczególną uwagę zwraca się w kierunku cy-

klooksygenaz. Jest to grupa enzymów szeroko rozpowszechnionych w tkankach ssaków (ROUZER i MARNETT 2009). Wyróżnia się dwie podstawowe izoformy COX: konstytutywną (COX-1), która jest odpowiedzialna za podstawową syntezę prostaglandyn, oraz indukowaną (COX-2), której aktywność jest specyficzna dla procesów patofizjologicznych m. in. stanów zapalnych (FUNK 2001).

OUN charakteryzuje się konstytutywnym występowaniem obu wspomnianych izoform cyklooksygenaz (CHANDRASEKHARAN i współaut. 2002, MEDEIROS i współaut. 2012). Eksperymenty przeprowadzone na myszach, u których inaktywowano gen odpowiedzialny za syntezę COX-2 wskazują, że enzym ten pełni odmienną funkcję w obrębie OUN niż w tkankach obwodowych (VARDEH i współaut. 2009). W centralnej części układu nerwowego odpowiada głównie za rozwój mechanizmów związanych z nadwrażliwością na ból odczuwany podczas stanu zapalnego (FUNK 2001, VARDEH i współaut. 2009), natomiast obwodowa aktywność COX-2 odnosi się do generowania mechanizmów związanych z fazą ostrą infekcji: indukcji zmian zachowania towarzyszących chorobie (ang. sickness behavior) oraz gorączki (DANTZER 2009, VARDEH i współaut. 2009). Tym samym, według niektórych autorów COX-2 syntetyzuje tzw. „złe” prostaglandyny odpowiedzialne za wystąpienie objawów stanu zapalnego i wzmożone odczuwanie bólu. Przeciwnie właściwości wykazuje COX-1 syntetyzująca tzw. „dobre” prostaglandyny, których główną funkcją jest utrzymywanie homeostazy organizmu (Tabela 1). Doświadczenia wykonane na myszach pozbawionych genu odpowiedzialnego za syntezę COX-1 potwierdzają także zaangażowanie tego enzymu w przebieg stanu zapalnego (FUNK 2001, PARENTE i PERRETTI 2003, VARDEH i współaut. 2009). Funkcje jakie pełni charakterystyczna dla stanów zapalnych PGE₂ są zatem zależne nie tylko od syntetyzującej ją formy COX, ale i określonej lokalizacji w organizmie.

Tabela 1. Wybrane procesy zależne od aktywności COX-1/2. „+” istotny wpływ, „+/-” częściowy wpływ, „-” brak wpływu (PARENTE i PERRETTI 2003, RICCIOTTI i FITZGERALD 2011).

Proces	COX-1	COX-2
Progresja stanu zapalnego	+/-	+
Odczuwanie bólu (nocycepcja)	+/-	+
Integralność śluzówki żołądkowo-jelitowej	+	-
Filtracja w kłębuszkach nerkowych	+	-
Synteza PGE ₂ przez komórki śródbłonka	+/-	+

Synteza PGE_2 rozpoczyna się od uwolnienia z błony komórkowej kwasu arachidowego (AA). Proces ten zachodzi pod wpływem: uszkodzenia komórki, oddziaływania specyficznej cytokiny, czynnika wzrostu lub innego bodźca, np. obecności bradykininy i trombiny w pobliżu śródbłónka (FUNK 2001). Kluczowym enzymem odpowiedzialnym za uwolnienie AA z błony komórkowej jest cytozolowa fosfolipaza A_2 podtypu IV (cPLA_2) (FUNK 2001, SEO i OH 2017). Uwolniony podczas stanu zapalnego AA jest wykorzystywany przez syntazę prostaglandyny H (PGHS-2, nazywanej również cyklooksygenazą 2, COX-2) (FUNK 2001, ALEXANIAN i SOROKIN 2017). Powstająca tam PGH_2 zostaje przekształcona przez mikrosomalną syntazę prostaglandyny E2 (mPGES) do ostatecznej formy – PGE_2 (SEO i OH 2017). Mimo że jest to szlak wiodący i charakterystyczny dla procesów zapalnych, nie jest on jedynym prowadzącym do powstania cząsteczki PGE_2 . Synteza omawianego mediatora może odbywać się również z udziałem COX-1 i cytozolowej syntazy prostaglandyny E2 (cPGES) np. w żołądku (PARK i współaut. 2006). Wyniki doświadczeń WU i NAKANISHI (2011) dostarczają danych świadczących o zaleźnym od COX-1/mPGES wzroście metabolizmu i sekrecji PGE_2 w OUN. Mechanizm ten indukowany jest w komórkach mikrogleju w odpowiedzi na obecność liposomów zawierających fosfatydyloserynę, która stanowi element strukturalny wewnętrznej części błony komórkowej (WU i NAKANISHI 2011). Uwolniona poza komórkę, może indukować rozpoznawanie i wychwytywanie komórek apoptotycznych przez makrofagi, co świadczy o potencjalnym wpływie związków proapoptotycznych na aktywność cyklooksygenaz (WU i NAKANISHI 2011).

Jak już wspomniano, PGE_2 jest syntetyzowana z AA uwolnionego podczas uszkodzenia tkanek, np. w skutek aktywności patogenów. Ze względu na swoje lipidowe pochodzenie, a co za tym idzie, silnie hydrofobowy charakter, prostaglandyny mogą swobodnie przenikać przez błony komórkowe (YANG i CHEN 2008), co czyni je istotnymi nośnikami niespecyficznej informacji o uszkodzeniu komórek. Ponadto, cząsteczki PGE_2 mogą przekraczać błonę komórkową na drodze transportu aktywnego, przy udziale specyficznych dla prostaglandyn transporterów białkowych (FUNK 2001, NAKANISHI i TAMAI 2017). Kiedy PGE_2 zostanie wydzielona z produkującej ją komórki, może wpływać na aktywność komórek układu odpornościowego. W konsekwencji wydzielają one szereg związków niezbędnych do zainicjowania procesów prozapalnych w miejscu infekcji, m.in. chemokin, cytokin, ale również kolejnych porcji PGE_2 ,

wydzielanej zwłaszcza przez makrofagi. Związki te trafiają do płynów ustrojowych, w tym do krwiobiegu, gdzie PGE_2 jako element drogi humoralnej bierze udział w przekazywaniu do OUN sygnału o wzbudzeniu układu odpornościowego (ABDULKHALEQ i współaut. 2018). Cząsteczki PGE_2 transportowane za pośrednictwem układu krwionośnego docierają do BBB, a następnie przekraczają ją i wnikają do parenchymy mózgu (AKANUMA i współaut. 2011, SAPER i współaut. 2012).

Warto ponownie zwrócić uwagę na właściwości fizykochemiczne PGE_2 , ponieważ z racji małego rozmiaru cząsteczki oraz właściwości hydrofobowych, PGE_2 może swobodnie przenikać nie tylko przez błony komórkowe, ale i takie bariery organizmu, jak BBB (DANTZER i współaut. 2000). O roli PGE_2 w wymianie informacji między układem nerwowym i immunologicznym świadczy fakt, iż w obrębie BBB występują również specyficzne transportery białkowe umożliwiające jej bezpośredni kontakt z tkanką nerwową (KIS i współaut. 2006). Ponadto, podobnie do cytokin, PGE_2 może oddziaływać na OUN poprzez CVO. Dowodem potwierdzającym to założenie jest wynik eksperymentu OOTSUKA i współaut. (2008). Wykluczyli oni możliwość przekazywania sygnału zapalnego z obwodu organizmu do OUN przez nerw błędny przez jego chirurgiczne przecięcie w odcinku szyjnym (wagotomia szyjna). Zarejestrowali, że dożylna iniekcja PGE_2 indukuje gorączkę, oddziałując na ośrodek termogenezy w OUN, który znajduje się w obrębie pola przedwzrokowego (łac. *area preoptica*, POA) podwzgórze (OOTSUKA i współaut. 2008, SHINPO i współaut. 2012, KIECKER 2017).

W ramach komunikacji odpornościowo-nerwowej, PGE_2 pełni również rolę mediatora drugorzędowego. Cytokiny uwolnione do krwiobiegu podczas wczesnych etapów rozwoju stanu zapalnego oddziałują bowiem na komórki BBB, indukując w śródbłónku naczyń włosowatych mózgu aktywność COX-2. Skutkuje to wzmożoną syntezą i uwalnianiem tego związku do parenchymy mózgu (RIVEST 2010, MEDEIROS i współaut. 2012). Ponadto, cytokiny prozapalne (np. IL-1 β) mają zdolność do stymulowania aktywności cyklooksygenazy nie tylko w śródbłónku, lecz także w samym OUN (DINARELLO 2002, MEDEIROS i współaut. 2012, WANG i współaut. 2014).

Jak już wspomniano, praktycznie wszystkie narządy zawierają komórki wyposażone w specyficzne białka enzymatyczne odpowiedzialne za syntezę PGE_2 (MEDEIROS i współaut. 2012, LOYNES i współaut. 2018). Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż w OUN stale utrzymywane jest niewielkie stężenie prostaglandyn takich jak: PGE_2 , PGD_2 i PGF_2 ,

co prawdopodobnie odpowiada za efektywniejszą reaktywność OUN w stosunku do czynników zaburzających stan homeostazy organizmu (VARDEH i współaut. 2009, MEDEIROS i współaut. 2012).

RECEPTORY SPECYFICZNE DLA PGE_2

Po przejściu przez BBB, PGE_2 funkcjonuje jako neuromodulator i tym samym wpływa na odpowiedź OUN na zagrożenia panujące na obwodzie (DANTZER i współaut. 2000). Jest to możliwe dzięki oddziaływaniu tej cząsteczki ze specyficznymi receptorami rozmieszczonymi w określonych regionach OUN (ANDREASSON 2010). Poszczególne struktury OUN charakteryzują się występowaniem odmiennych podtypów receptorów dla PGE_2 , a dodatkowo, gęstość ich występowania jest niejednorodna (ZHU i współaut. 2005, ANDREASSON 2010). Potwierdzono istnienie czterech podtypów receptorów, z którymi PGE_2 łączy się specyficznymi (EP1-EP4). Zaliczane są one do rodziny przęblonowych receptorów metabotropowych sprzężonych z białkami G. Po połączeniu z ligandem wpływają na szlaki przekazywania sygnału w komórce (YANG i CHEN 2008). Receptory EP za pośrednictwem białek G wpływają głównie na aktywność cykazy adenylanowej i kanałów wapniowych (SUGIMOTO i NARUMIYA 2007). Ze względu na sposób transdukcji sygnału podzielono je na 3 grupy. Do pierwszej z nich zaliczany jest receptor EP1, którego aktywność wpływa na wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} . Drugą grupę stanowią receptory EP2 i EP4, które po aktywacji ligandem powodują wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP. Wszystkie te receptory zostały wykryte w zakończeniach synaptycznych (ZHU i współaut. 2005, YANG i CHEN 2008), co sugeruje ich zaangażowanie w synaptyczne procesy związane z neurotransmisją (YANG i CHEN 2008). Ostatnia grupa reprezentowana jest przez receptor EP3, którego aktywacja prowadzi do spadku wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP, a w konsekwencji hamowania aktywności komórki (RIVEST 2010). Wysoką ekspresję tego podtypu receptora EP odnotowano w odpowiedzialnym za genezę gorączki polu przedwzrokowym (LAZARUS 2006). Wykazano, że PGE_2 indukuje gorączkę związaną ze stanem zapalnym właśnie za pośrednictwem receptorów EP3 zlokalizowanych w tym obszarze OUN. Warto nadmienić, że do indukcji gorączki dochodzi w momencie zmiany charakteru stanu zapalnego, z lokalnego na ogólnoustrojowy (BLATTEIS 2007, TSUCHIYA i współaut. 2008, KIECKER 2017). Doświadczenie przeprowadzone przez TSU-

CHIYA i współaut. (2008) wykazało, że u myszy pozbawionych receptorów EP3 gorączka nie rozwija się ani po obwodowym podaniu IL-1 β lub lipopolisacharydu (LPS), elementu ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, ani po ośrodkowym podaniu IL-1 β lub PGE_2 (TSUCHIYA i współaut. 2008, RAJAGOPALAN i współaut. 2009).

Receptory EP3 i EP4 mają wyższe powinowactwo do PGE_2 , co oznacza, że wymagają znacznie niższego stężenia ligandu niż EP1 i EP2, aby uruchomiona została specyficzna dla nich kaskada sygnalizacyjna (LAZARUS 2006, SANDER i współaut. 2017). Dane eksperymentalne uzyskane przez OKA i współaut. (2003) dostarczyły dowodów na występowanie wzajemnego antagonizmu pomiędzy receptorami EP3 i EP4. Autorzy badali wpływ dokomorowych iniekcji wysoko specyficznych agonistów badanych receptorów na zmiany temperatury organizmu. Zaobserwowali, że aktywacja receptora EP3 spowodowała wzrost temperatury organizmu o 1,0-1,5°C, podczas gdy aktywacja receptora EP4 spadek temperatury o 0,5°C. Badania funkcji receptorów EP3 i EP4 potwierdzają ich antagonistyczny charakter oraz pokazują, że temperatura organizmu stanowi wypadkową ich aktywności (OKA i współaut. 2003, LAZARUS 2006).

ODPOWIEDŹ OUN NA OBWODOWY STAN ZAPALNY

Ośrodkowy układ nerwowy pełni niezwykle istotną rolę podczas infekcji obwodowej, koordynując pracę wszystkich systemów zaangażowanych w efektywną odpowiedź układu odpornościowego (SKOWRON-CENDRZAK 1993). W pierwszych etapach infekcji dochodzi do aktywacji komórek układu odpornościowego. Wydzielają one do krwiobiegu mediatory stanu zapalnego, są to np. cytokiny lub PGE_2 . Gdy OUN otrzyma sygnał o toczącym się na obwodzie procesie zapalnym, uruchamia mechanizmy przeciwzapalne takie jak odruch zapalny (ang. inflammatory reflex), którego elementem jest cholinergiczna ścieżka przeciwzapalna (TRACEY 2007), a także aktywacja osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (ang. hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA) (DUNN 2006). Mediatory prozapalne, takie jak cytokiny pro-zapalne oraz prostaglandyny (z wyjątkiem PGD_2), uwalniane do płynów ustrojowych podczas infekcji wpływają również na funkcjonowanie samego OUN (RIVEST 2010). Zdaniem niektórych autorów PGE_2 oddziałuje na aktywność układów neurotransmisyjnych (YANG i CHEN 2008). Badania Dunna dowodzą, że dootrzewnowa iniekcja IL-1 β powoduje w OUN wzrost stężenia głównego katabolitu nora-

Ryc. 1. Udział inhibitorów COX w hamowaniu procesu pośredniej aktywacji osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy przez prostaglandynę E2.

CRH – kortykoliberyna, ACTH – kortykotropina, Gcs – glikokortykoidy, PGE₂ – prostaglandyna E2, iCOX – inhibitory cyklooksygenaz, LPS – lipopolisacharyd, BNST – neurony GABAergiczne jądra łożyskowego prążka kranicowego (łac. *nucleus striae terminalis*, BNST), POA – neurony GABAergiczne pola przedwzrokowego (łac. *area preoptica*, POA), HPT – neurony GABAergiczne podwzgórza (łac. *hypothalamus*).

drenaliny, którym jest 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikol (MHPG), przy czym największy wzrost stężenia MHPG zaobserwowany został w podwzgórzu (łac. *hypothalamus*, HPT). Wskazuje to, że właściwości IL-1 β pozwalają na wzbudzenie układu noradrenergicznego w podwzgórzu, co bezpośrednio wiąże się z aktywacją osi HPA (DUNN 1988, 2006). Okazuje się jednak, że oś HPA może zostać aktywowana również za pośrednictwem PGE₂ (RIVEST 2010). PGE₂ jako jeden z mediatorów stanu zapalnego, oddziałuje z receptorami EP3 zlokalizowanymi na neuronach GABA-ergicznych: jądra łożyskowego prążka kranicowego (łac. *nucleus striae terminalis*, BNST), pola przedwzrokowego i podwzgórza, wywierających hamujący wpływ na początkowy element osi HPA, czyli jądro przykomorowe podwzgórza (łac. *nucleus paraventricularis*, PVN). PGE₂ łączy się również z receptorami EP3 związanymi z grupami neuronów adrenergicznych C1 jądra pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarii*, NTS) oraz C2 rdzenia przedłużonego (łac. *medulla oblongata*), stymulujących aktywność wspomnianych wcześniej neuronów GABA-ergicznych. Efektem tych oddziaływań jest odhamowanie aktywności PVN, które zaczyna uwalniać kortykoliberynę (CRH), hormon inicjujący przeciwwzapalną aktywność osi HPA

(HERMAN i współaut. 2004, RIVEST 2010). W konsekwencji PGE₂ pośrednio reguluje sekrecję glikokortykoidów z kory nadnerczy, co istotnie moduluje aktywność komórek układu odpornościowego, np. podczas trwającego stanu zapalnego (Ryc. 1). Działanie PGE₂ nie ogranicza się jedynie do oddziaływania na układ noradrenergiczny w obrębie osi HPA. MARTY i współaut. (2008) wykazali, że PGE₂ stymuluje aktywność układu glutaminergicznego w NTS, struktury, która uczestniczy w przekazywaniu znacznej liczby sygnałów czuciowych, m.in. z nerwu błędnego, które następnie docierają do wyższych pięter OUN. Na uwagę zasługuje również fakt występowania interakcji pomiędzy układem dopaminergicznym i PGE₂. KITAOKA i współaut. (2007) w badaniach *in vitro* wykazali, że aktywacja receptorów D1-2 zlokalizowanych na neuronach dopaminergicznych skutkuje wzmożoną syntezą PGE₂. Z drugiej strony, PGE₂ przez oddziaływanie z receptorem EP1 na powierzchni neuronów dopaminergicznych wpływa na wzmocnienie transmisji dopaminergicznej. Dane te uzyskano analizując zależności między układem dopaminergicznym i prostaglandyną E2 w skrawkach prążkowie (łac. *striatum*), struktury OUN regulującej funkcje ruchowe, poznawcze i emocjonalne (KITAOKA i współaut. 2007). Ciekawe obser-

wacje odnośnie PGE_2 i układu dopaminergicznego przedstawili KOBRZYCKA i współaut. (2019). Autorzy zaobserwowali, że przecięcie nerwu błędnego, elementu neuronalnej drogi komunikacji układu odpornościowego z OUN, skutkuje wzrostem metabolizmu w wielu strukturach mózgowia, również tych należących do układu limbicznego. Warto nadmienić, że podczas rozwijającej się infekcji u zwierząt poddanych wspomnianemu zabiegowi, poziom PGE_2 w osoczu był znacznie wyższy niż u zwierząt kontrolnych, a podniesiony wcześniej metabolizm dopaminy uległ normalizacji (KOBRZYCKA i współaut. 2019). Autorzy zasugerowali również, że zwiększony poziom PGE_2 podczas infekcji może być swoistym mechanizmem kompensującym brak możliwości detekcji patogenów i molekuł z nimi związanych. Jednocześnie może on kompensować brak regulacyjnych, względem układu odpornościowego, funkcji nerwu błędnego, który może pojawiać się w takich sytuacjach jak neuropatie cukrzycowe (KOBRZYCKA i współaut. 2019).

Wpływ PGE_2 na działanie układu neuroendokrynnego i szlaków neurotransmisyjnych, zwłaszcza w obrębie struktur układu limbicznego związanych z kontrolą stanów emocjonalnych, znajduje potwierdzenie również w zachowaniu chorych zwierząt. Występujący podczas choroby zespół specyficznych zachowań i objawów takich jak: obniżenie aktywności lokomotorycznej, zmniejszenie ilości pobieranych płynów i pokarmu, nadwrażliwość na ból, brak odczuwania przyjemności, określone wspólnym mianem sickness behavior (zachowania chorobowe), koreluje ze zwiększonym stężeniem PGE_2 w OUN (SOSZYŃSKI 2004, KITAOKA i współaut. 2007, PECCHI i współaut. 2009). Zaangażowanie COX oraz jej produktów w genezę sickness behavior potwierdzają również dane uzyskane przez DE PAIVA i współaut. (2010). Badacze ci zaobserwowali, że dootrzewnowa iniekcja nieselektywnego (indometacyna) i selektywnego (nimesulid) inhibitora COX-2 zapobiega wystąpieniu sickness behavior spowodowanego podaniem LPS. Wśród zwierząt, które otrzymywały inhibitory COX podanie LPS nie spowodowało: obniżenia aktywności lokomotorycznej, zmniejszenia ilości pobieranego pokarmu i obniżenia masy ciała.

Wzrost stężenia PGE_2 podczas rozwoju stanu zapalnego jest ściśle związany nie tylko z lokalnym uszkodzeniem komórek i aktywacją komórek odpornościowych, ale też ze wspomnianą już ośrodkową indukcją gorączki i pogorszeniem samopoczucia. PGE_2 , syntetyzowaną w odpowiedzi na czynniki prozapalne, należy bowiem wiązać również z odczuwaniem bólu (nocycepcją). Nocycepcja i stan zapalny to procesy ściśle związane ze

wzmoczoną aktywnością cyklooksygenaz, zarówno formy konstytutywnej (COX-1), jak i indukowanej (COX-2) (GRÖSCH i współaut. 2017). PGE_2 jest dobrze poznanym mediatorem bodźców nocyceptywnych, co więcej, pełni kluczową rolę w powstawaniu stanów przewlekłego bólu. Powodowane przez PGE_2 przedłużające się uwrażliwienie neuronów znajdujących się w nocyceptywnym zwoju korzeni grzbietowych (ang. dorsal root ganglion, DRG) może przyczynić się do przejścia formy ostrej bólu w formę przewlekłą. Dodatkowo, długotrwałe oddziaływanie PGE_2 na DRG może doprowadzić do wystąpienia zjawiska allodynii, czyli stanu, w którym organizm odczuwa ból w odpowiedzi na bodźce z nim nie związane (ST-JACQUES i MA 2014). Badania ST-JACQUES i MA (2014) wskazują istotne zaangażowanie PGE_2 w procesy związane z uwrażliwieniem organizmu na bodźce bólowe. W swoim doświadczeniu wykazali, że po podaniu stabilnej formy PGE_2 (16,16-dimetylo- PGE_2 , dm PGE_2) u szczurów rozwija się allodynia, trwająca 24h. Natomiast w przypadku premedykacji dm PGE_2 i kolejnym podaniu dawki wywołującej allodynę, efekt zjawiska utrzymywał się 4 dni.

REGULACJA AKTYWNOŚCI ENZYMATYCZNEJ CYKLOOKSYGENAZ

Głównym źródłem prostanoidów w OUN jest tkanka glejowa. Początkowo uważano, że niemal wszystkie prostanoidy w OUN są syntetyzowane i uwalniane przez astrocyty, jednak późniejsze badania wykazały, że to mikroglej odpowiada za uwalnianie do parenchymy mózgu większej ilości tych związków (MEDEIROS i współaut. 2012). Dominujący udział mikrogleju w ośrodkowej syntezie PGE_2 potwierdza fakt, iż w aktywowanym dootrzewnowym podaniem LPS mikrogleju zaobserwowano szczególnie zwiększoną ilość enzymu COX-2 (MINGHETTI i LEVI 1998, MINGHETTI i POCCHIARI 2007). LPS nie jest jednak jedynym czynnikiem regulującym poziom syntetyzowanej PGE_2 . Istnieje bowiem szereg endogennych substancji, które wpływają na aktywność enzymów związanych z syntezą PGE_2 . W obrębie OUN potwierdzono obecność czynników wywierających wpływ na aktywność COX-2. Są to między innymi hormony stresu, glikokortykoidy (LEVI i współaut. 1998, MASON i współaut. 2010), oraz mediatory o charakterze przeciwzapalnym, których przykładem jest IL-10 (LEVI i współaut. 1998, STRLE i współaut. 2001). Dodatkowo, do czynników regulujących aktywność COX-2 zalicza się lipokortynę, białko, które hamuje syntezę PGE_2 przez blokowanie aktywności fosfolipazy A_2 , enzymu limitującego liczbę cząsteczek kwasu arachi-

donowego uwalnianych z błony komórkowej (LEVI i współaut. 1998, MINGHETTI i współaut. 1999). Wszystkie wymienione związki wpływają negatywnie na aktywność COX-2. Działanie przeciwne wykazują cytokiny prozapalne: TNF- α i IL-1 β (LEVI i współaut. 1998, NAM i współaut. 2003, BLATTEIS i współaut. 2005), oraz neuroprzekaźniki: noradrenalina i glutaminian (STRAUSS 2008, SCHLACHETZKI i współaut. 2010). Ciekawa interakcja zachodzi również między jednym z końcowych produktów aktywności COX-2 a nią samą. Okazuje się bowiem, że PGE₂ pełni rolę pozytywnego regulatora aktywności COX-2 (MINGHETTI i współaut. 1997).

Wiadomo również, że w środowisku zewnętrznym organizmu występują substancje stymulujące aktywność cyklooksygenaz i tym samym wpływające na zwiększenie produkcji PGE₂. Dobrze poznanym egzogennym związkiem wykazującym takie działanie jest LPS. Warto nadmienić, iż jego oddziaływanie nie ogranicza się jedynie do indukowania aktywności COX-2, lecz dodatkowo prowadzi do podniesienia jej ekspresji, np. w komórkach nabłonkowych zaangażowanych w procesy odpornościowe (BRITT i współaut. 2012). Kolejnym egzogennym związkiem oddziałującym na ekspresję genów dla COX-2 jest enterotoksyna gronkowca B (ang. staphylococcal enterotoxin B, SEB). Związek ten jest syntetyzowany przez niektóre bakterie Gram-dodatnie i zaliczany do superantygenu. Powoduje on wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę COX-2 w mysich limfocytach T (RAJAGOPALAN i współaut. 2009).

Oprócz wspomnianych już regulatorów aktywności cyklooksygenaz, zarówno endo-, jak i egzogennych, istnieje szereg substancji zaliczanych do grupy tzw. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Substancje te stanowią grupę egzogennych związków hamujących syntezę PGE₂ przez ograniczenie aktywności COX. W konsekwencji, NLPZ wykazują działanie nie tylko przeciwzapalne, ale też przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Klasyfikacji NLPZ można dokonać w oparciu o powinowactwo do określonych form cyklooksygenaz. Na tej podstawie wyróżnia się nieselektywne i selektywne inhibitory COX (Tabela 2). Związki należące do pierwszej grupy hamują aktywność zarówno COX-1, jak i COX-2. Związki zaliczane do drugiej grupy charakteryzują się natomiast selektywnym hamowaniem aktywności COX-2 lub częściowo selektywnym hamowaniem COX-1 (BOTTING 2010, CARULLO i współaut. 2017). NLPZ są szczególnie ważne, ponieważ, ze względu na ich szerokie rozpowszechnienie oraz brak wymogu posiadania recepty, stanowią grupę leków najczęściej stosowa-

nych obecnie w medycynie. W wyniku tego, wśród ludności krajów rozwiniętych, obserwuje się zjawisko epidemii nadużywania NLPZ. Blisko 35 milionów ludzi na całym świecie codziennie stosuje te leki, co stanowi poważne zagrożenie; u wielu osób NLPZ mogą one wywoływać reakcje nadwrażliwości, a ponadto mogą wchodzić w reakcje z innymi lekami (KOWALSKI i współaut. 2011, REGUŁA i współaut. 2011). Nadużywanie, w szczególności nieselektywnych inhibitorów COX, prowadzić może do wystąpienia objawów niepożądanych, a następnie do rozwoju licznych chorób (ABBOTT i FRASER 1998, FOKUNANG i współaut. 2018). Jak się okazuje, długotrwałe hamowanie aktywności COX-1 powoduje uszkodzenie błony śluzowej żołądka, co z kolei stanowi korzystne środowisko dla rozwoju choroby wrzodowej. W przypadku nerek, przewlekłe stosowanie inhibitorów COX-1 wywołuje zmiany hemodynamiczne, które mogą wywoływać ich niewydolność. W układzie sercowo-naczyniowym przewlekła inhibicja aktywności COX-1 prowadzi do powstania zmian naczyniowych skutkujących nadciśnieniem, obrzękiem, a nawet niewydolnością serca (WALLACE 2000, FOKUNANG i współaut. 2018). Przewlekłe hamowanie aktywności COX-2 przez selektywne formy inhibitorów może również prowadzić do wystąpienia efektów niepożądanych, a nawet chorób. Wynika to z faktu, iż związki te hamują aktywność COX-2, której obecność potwierdzono w niektórych narządach wewnętrznych (np. w nerkach). Zatem objawy niepożądane występujące podczas stosowania selektywnych inhibitorów COX-2 są prawdopodobnie wynikiem hamowania syntezy PGE₂ w obszarach organizmu, w których pełni ona funkcje homeostatyczne. Oczywiście ryzyko wystąpienia takich efektów jest znacznie mniejsze niż w przypadku przewlekłego stosowania form nieselektywnych (HARRIS 2000, WRIGHT 2002, SHAHRASBI i współaut. 2018).

Badania przeprowadzone przez WOODLING i współaut. (2016) dostarczają danych potwierdzających wpływ stosowania nieselektywnych inhibitorów COX na układy neurotransmisyjne w OUN. Wykorzystując chromatografię cieczową wykazali, że długotrwałe podawanie ibuprofenu powoduje istotny wzrost stężenia dopaminy w formacji hipokampa myszy. Dodatkowo, przeprowadzając analizy z wykorzystaniem mikromacierzy cDNA i metody real-time qPCR potwierdzili, że długotrwałe stosowanie ibuprofenu skutkuje wzrostem ekspresji genów kodujących receptor dopaminowy D1 oraz peptyd prekursorowy met-enkefaliny – pre proenkefaliny. Analiza danych pozyskanych przez LIN i współaut. (2014) także potwierdza istnie-

Tabela 2. Wpływ wybranych inhibitorów cyklooksygenaz na aktywność COX-1/2 (wg PERRONE i współaut. 2010, RIMON i współaut. 2010, WORON i współaut. 2011, SAMBORSKI i współaut. 2017).

Inhibitory	Opis	Substancja
Częściowo selektywne inhibitory COX-1	Charakteryzujące się istotnie wyższym powinowactwem do COX-1 niż do COX-2.	SC-560, FR122047, kwas acetylosalicylowy (w małych dawkach)
Nieselektywne inhibitory COX-1	Wykazujące wyższe powinowactwo do COX-1 niż do COX-2.	ibuprofen, ketaprofen, naproksen, indometacyna
Preferencyjne inhibitory COX-2	Wykazujące wyższe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1.	meloksykam, nimesulid
Selektywne inhibitory COX-2	Charakteryzujące się około 200 razy wyższym powinowactwem do COX-2 niż do COX-1.	celekoksyb, parekoksyb, etorykoksyb

nie zależności pomiędzy stosowaniem inhibitorów COX a zmianą aktywności układów neurotransmisyjnych. Autorzy opisali hamujący wpływ selektywnego inhibitora COX-2 (celekoksylu) na uwalnianie glutaminianu przez zakończenia nerwowe w korze mózgu szczura. Wyniki uzyskane przez WOODLING i współaut. (2016) oraz LIN i współaut. (2014) wskazują na zależność między zablokowaniem syntezy PGE_2 a zmianą aktywności układów neurotransmisyjnych, dopaminergicznego i glutaminergicznego. Pozwala to przypuszczać, iż inaktywacja szlaku sygnałowego drogi humoralnej (szlak PGE_2 /COX) może prawdopodobnie indukować zmiany funkcjonalne w drodze alternatywnej – neuronalnej. Przypuszczenie to potwierdzają dane dotyczące wpływu inhibitorów COX na NTS. Zahamowanie aktywności COX-2 podczas trwającego na obwodzie stanu zapalnego nie zapobiega bowiem wzrostowi ekspresji białka c-Fos, markera aktywności neuronów, w NTS, jądrze czuciowym nerwu błędnego. Okazuje się jednak, że inhibicja aktywności COX-1 w tej samej sytuacji powoduje zablokowanie wzrostu ekspresji białka c-Fos w NTS (ZHANG i współaut. 2003). Świadczy to o zaangażowaniu PGE_2 w regulację procesów związanych z detekcją patogenów zachodzących za pośrednictwem wstępujących włókien czuciowych nerwu błędnego. Dodatkowo wyniki eksperymentu ZHANG i współaut. (2003) potwierdzają wpływ PGE_2 na aktywność neuronów związaną bezpośrednio z aktywnością układów neurotransmisyjnych (FLAVELL i GREENBERG 2008). W celu poparcia tego założenia porównano dane pochodzące z doświadczenia ZHANG i współaut. (2003), WOODLING i współaut. (2016) oraz LIN i współaut. (2014). Dane te korelują ze sobą i pokazują, że PGE_2 wpływa zarówno na ekspresję białka c-Fos, jak i aktywność

układu dopaminergicznego i glutaminergicznego.

Możliwość występowania interakcji pomiędzy drogą neuronalną i humoralną sugeruje prawdopodobne istnienie swoistych mechanizmów odpowiedzialnych za przejmowanie funkcji uszkodzonej drogi przez tę, która jest w pełni sprawna (WOODLING i współaut. 2016, KOBRZYCKA 2017).

COX-2 I CHOROBY O PODŁOŻU NEURODEGENERACYJNYM

Współczesne badania coraz częściej wskazują na istotną rolę COX-2 i jej produktów w patogenezie wielu chorób zwierząt (FITZGERALD 2003, MAINGRET i współaut. 2017, IKEDA-MATSUO 2019). Patologiczne zmiany ekspresji tego enzymu są obserwowane w przypadku chorób zlokalizowanych zarówno na obwodzie, jak i w centralnej części układu nerwowego (FITZGERALD 2003, MINGHETTI i POCCHIARI 2007). Okazuje się, że zwiększony poziom białka COX-2 oraz zwiększona synteza PGE_2 w OUN zostały opisane w chorobach: Alzheimer (AD), Parkinsona (PD) i stwardnieniu rozsianym (SM) (TEISMANN i współaut. 2003, MAINGRET i współaut. 2017, PALUMBO 2017). Badania JOHANSSON i współaut. (2015) wskazują, że szlak COX-2/ PGE_2 , wraz z aktywacją receptorów EP4, odgrywa istotną rolę w rozwoju AD. Stan zapalny indukowany przez PGE_2 stymuluje powstawanie białkowych złogów β -amyloidu, stanowiących czynnik toksyczny dla OUN w przebiegu tej choroby (HOSHINO i współaut. 2009, JOHANSSON i współaut. 2015). W przypadku PD zwiększona ilość COX-2 koreluje z charakterystycznymi obszarami objętymi procesami neurodegeneracyjnymi. Prawdopodobnie, zwiększona synteza PGE_2 w obrębie struktur szlaku czarno-prądkowatego nasila ich uszkodzenia będące wynikiem postępują-

cych procesów neurodegeneracyjnych w PD (TEISMANN i współaut. 2003, IKEDA-MATSUO 2019). Również podczas pośmiertnych badań mózgu pacjentów z SM stwierdzono zmiany dotyczące aktywności szlaku COX-2/PGE₂; zwiększona aktywność COX-2 została opisana w częściach OUN objętych aktywnym procesem demielinizacyjnym i w umierających oligodendrocytach (CARLSON i współaut. 2010, PALUMBO 2017). Opisane mechanizmy wskazują, że zwiększona aktywność COX-2 jest elementem wspólnym dla AD, PD, SM, co uzasadnia fakt stosowania NLPZ w terapii przedstawionych chorób neurodegeneracyjnych mózgu (JOHANSSON i współaut. 2015, PALUMBO 2017, REN i współaut. 2018). Zwiększona ilość COX-2 i wzmożona synteza PGE₂ stanowią potencjalne czynniki współodpowiedzialne za rozwój i progresję chorób neurodegeneracyjnych. Zidentyfikowanie czynników wpływających na wzrost syntezy PGE₂ umożliwi prawdopodobnie skuteczniejszą terapię wyżej wymienionych chorób.

PODSUMOWANIE

Przedstawione informacje i wyniki badań pozwalają na sformułowanie hipotezy dotyczącej komunikowania się układu odpornościowego z OUN. Współdziałanie układu odpornościowego z OUN wymaga istnienia wyspecjalizowanych mechanizmów zapewniających skuteczną wymianę informacji pomiędzy nimi. Dlatego organizm zwierząt, w tym człowieka, jest zdolny do syntezy i wydzielania do płynów ustrojowych szeregu związków sygnałowych. Do ich detekcji dochodzi za pośrednictwem specyficznych dla nich receptorów obecnych na komórkach obu układów. Niezwykle istotnymi dla procesu komunikacji między omawianymi układami są produkty aktywności enzymatycznej COX-2, w szczególności PGE₂ (DANTZER i współaut. 2000). Powszechne występowanie COX-2 zapewnia możliwość syntezy PGE₂ w każdej tkance organizmu objętej działaniem czynnika szkodliwego. Wskazuje to na uniwersalną rolę PGE₂ w generowaniu informacji o zagrożeniu homeostazy organizmu (MEDEIROS i współaut. 2012, LOYNES i współaut. 2018). Hydrofobowy charakter oraz obecność transporterów białkowych w błonach komórkowych powodują, że cząsteczka PGE₂ charakteryzuje się silną penetracją wszelkich barier organizmu (KIS i współaut. 2006, BANKS 2015). Ponadto, w celu przekazania informacji do OUN wykorzystuje również pośrednie mechanizmy przenikania przez BBB. Jest to między innymi indukcja aktywności COX-2 w śródbłonku, czego następstwem jest synteza i uwolnienie kolejnych porcji PGE₂ do parenchymy mózgu (MINGHETTI i współaut.

1997). Kolejnym pośrednim mechanizmem pokonywania BBB jest oddziaływanie na komórki nerwowe w obrębie narządów okołokomorowych (BLATTEIS i współaut. 2005). Następstwem kontaktu cząsteczki PGE₂ z neuronami jest przekazanie informacji o działaniu czynnika szkodliwego. Odbywa się to za pośrednictwem specyficznych dla PGE₂ receptorów EP zlokalizowanych na komórkach nerwowych (LAZARUS 2006, SANDER i współaut. 2017). Ich obecność potwierdzono w wielu strukturach OUN związanych z wykrywaniem obecności patogenów lub wpływających na pracę układu odpornościowego: POA, PVN, CVO i centralnym jądrze ciała migdałowatego (PECCHI i współaut. 2009, ANDREASSON 2010). Zależnie od typu aktywowanego receptora EP, efekt działania PGE₂ może obejmować spadek lub wzrost aktywności komórki nerwowej (RIVEST 2010). Konsekwencją hamowania aktywności komórek nerwowych za pośrednictwem receptorów EP3 w POA jest geneza gorączki (BLATTEIS 2007, KIECKER 2017). Jest to skuteczny mechanizm walki z infekcją, który nie tylko ogranicza wzrost i rozwój patogenów, ale i stymuluje proliferację komórek odpornościowych (PECCHI i współaut. 2009). W odpowiedzi na stan zapalny, dochodzi do wzrostu stężenia PGE₂ w obrębie OUN. Sygnał ten indukuje zmniejszenie ilości pobieranego pokarmu i depresję behawioralną, jedne z głównych elementów sickness behavior (DANTZER 2009, PECCHI i współaut. 2009). Dowodem na zaangażowanie PGE₂ w indukcję wspomnianych mechanizmów obronnych jest fakt, iż stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 osłabia ich przebieg lub nawet zapobiega ich uruchomieniu (BLATTEIS i współaut. 2005, PECCHI i współaut. 2009). Ponadto, badania ZHANG i współaut. (2003) wskazują na odmienną rolę 1 i 2 izoformy cyklooksygenazy w przekazywaniu sygnału o stanie zapalnym do OUN i indukcji c-Fos w obrębie NTS. Reasumując, PGE₂ jest niezwykle ważnym nośnikiem informacji między wzbudzonym układem odpornościowym a OUN. Wykazuje wiele właściwości pozwalających jej na skuteczne przekazywanie informacji o zaburzeniu homeostazy organizmu. OUN posiada specyficzne receptory w strukturach odpowiedzialnych za procesy związane z wykrywaniem obecności patogenów oraz regulujących aktywność układu odpornościowego, co wskazuje, że PGE₂ posiada zdolność do modulowania aktywności tych obszarów. Co więcej, wykazuje ona również wpływ na aktywność całych układów neurotransmisyjnych, czego efektem może być indukcja zmian dotyczących innych obszarów życia osobnika, np. zachowania, motoryki lub odczuwania przyjemności.

Niezwykle istotna dla utrzymania stanu homeostazy organizmu jest właściwa ekspresja genów dla COXs oraz kontrola ich optymalnego poziomu translacji, a także aktywności enzymatycznej białek. Zaburzenia mechanizmów regulujących aktywność COX-1 i 2 mogą prowadzić do wystąpienia chorób zlokalizowanych zarówno na obwodzie, jak i w OUN (MINGHETTI 2004, HUSBAND i MEHTA 2013). Wzmószona ekspresja COX-2 obserwowana jest podczas wielu schorzeń obwodowych, wśród których wyróżnia się np. zaburzenia naczyniowe (zakrzepicę miażdżycową) lub schorzenia stawów (artretyzm) (CIPOLLONE i FAZIA 2006, KIM i współaut. 2016). W obrębie OUN wyższy poziom COX-2 związany jest z występowaniem schorzeń neurodegeneracyjnych takich jak: stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera lub Parkinsona. W celu zwalczania objawów wymienionych chorób stosowane są związki z szerokiej grupy inhibitorów cyklooksygenaz, przy czym skuteczniejsze są specyficzne inhibitory COX-2, hamujące aktywność indukowanej formy COX. Niestety wciąż wiele osób w sposób niekontrolowany korzysta z przeciwbólowych i przeciwzapalnych właściwości nioselektywnych inhibitorów COX, hamujących nie tylko aktywność formy indukowanej, ale i konstytutywnej (TEISMANN i współaut. 2003, MAINGRET i współaut. 2017, PALUMBO 2017). Związki te skutecznie niwelują stany zapalne i związane z nimi ból, lecz oddziałują również negatywnie na homeostazę wielu narządów wewnętrznych. Co więcej, ich długotrwałe stosowanie, np. w przypadku przewlekłego bólu, może doprowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych, tj. wrzodów żołądka, niewydolności nerek, a nawet chorób sercowo-naczyniowych (WALLACE 2000, FOKUNANG i współaut. 2018, SHAHRASBI i współaut. 2018). Z perspektywy komunikacji układu odpornościowego i OUN długotrwałe stosowanie inhibitorów COX jest niekorzystne, ponieważ PGE₂ wydzielana przez komórki układu odpornościowego pełni rolę ważnego mediatora stanu zapalnego. Indukuje ona szereg mechanizmów obronnych, takich jak gorączka i sickness behavior, które mają na celu unieszkodliwienie obecnych w organizmie patogenów. W sytuacji, gdy aktywność COX jest stale hamowana, układ odpornościowy nie może skutecznie przekazywać do OUN informacji o zagrożeniu i tym samym nie dochodzi do prawidłowej indukcji wspomnianych mechanizmów obronnych (LI i współaut. 2001, DE PAIVA i współaut. 2010). W konsekwencji może to prowadzić do progresji istniejących chorób w wyniku maskowania ich objawów.

Streszczenie

Wymiana informacji pomiędzy wzbudzonym układem odpornościowym a ośrodkowym układem nerwowym

(OUN) zapewnia utrzymanie stanu homeostazy organizmu. Jedną z głównych dróg odpowiedzialnych za wspomnianą komunikację jest droga humoralna. Reprezentują ją związki uwalniane przez komórki odpornościowe i uszkodzone tkanki. Częsteczkami istotnie zaangażowanymi we wspomniany proces komunikacji są prostaglandyny, szczególnie prostaglandyna E₂ (PGE₂), powstająca w wyniku aktywności cyklooksygenaz. PGE₂ penetruje wszelkie bariery organizmu, w tym barierę krew-mózg, a co więcej, w OUN potwierdzono obecność specyficznych dla niej receptorów. Za ich pośrednictwem PGE₂ moduluje aktywność układów neurotransmisyjnych w OUN, co w konsekwencji indukuje złożone mechanizmy odpornościowe. Ostatecznie dochodzi do skutecznej neutralizacji infekcji, przy jednoczesnym hamowaniu aktywności nadmiernie wzbudzonego układu odpornościowego. Efekty wywoływane przez PGE₂ ulegają osłabieniu lub całkowitemu zniesieniu przez zastosowanie określonych inhibitorów cyklooksygenaz. Niniejsza praca stanowi podsumowanie obecnych wiadomości dotyczących procesów wymiany informacji pomiędzy wzbudzonym układem odpornościowym a OUN za pośrednictwem PGE₂.

LITERATURA

- ABBOTT F. V., FRASER M. I., 1998. *Use and abuse of over-the-counter analgesic agents*. J. Psychiatr. Neurosci. 23, 13-34.
- ABDULKHALEQ L. A., ASSI M. A., ABDULLAH R., ZAMRI-SAAD M., TAUFIQ-YAP Y. H., HEZMEE M. N. M., 2018. *The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review*. Vet. World 11, 627-635.
- AKANUMA S. I., UCHIDA Y., OHTSUKI S., TACHIKAWA M., TERASAKI T., HOSoya K. I., 2011. *Attenuation of prostaglandin E 2 elimination across the mouse blood-brain barrier in lipopolysaccharide-induced inflammation and additive inhibitory effect of cefmetazole*. Fluids Barriers CNS 8, 1-12.
- ALEXANIAN A., SOROKIN A., 2017. *Cyclooxygenase 2: protein-protein interactions and posttranslational modifications*. Physiol. Genomics 49, 667-681.
- ANDREASSON K., 2010. *Emerging roles of PGE2 receptors in models of neurological disease*. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 91, 104-112.
- BANKS W. A., 2015. *The blood-brain barrier in neuroimmunology: tales of separation and assimilation*. Brain Behav. Immun. 44, 1-8.
- BIANCARDI V. C., STERN J. E., 2016. *Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatory centres during hypertension*. J. Physiol. 594, 1591-1600.
- BLATTEIS C. M., 2007. *The onset of fever: new insights into its mechanism*. Progr. Brain Res. 162, 3-14.
- BLATTEIS C. M., LI S., LI Z., FELEDER C., PERLIK V., 2005. *Cytokines, PGE2 and endotoxic fever: a re-assessment*. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 76, 1-18.
- BOTTING R. M., 2010. *Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology*. Pharmacol. Rep. 62, 518-525.
- BRITT JR R. D., LOCY M. L., TIPPLe T. E., NELIN L. D., ROGERS L. K., 2012. *Lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression in mouse transformed Clara cells*. Cell. Physiol. Biochem. 29, 213-222.

- CARLSON N. G., ROJAS M. A., REDD J. W., TANG P., WOOD B., HILL K. E., ROSE J. W., 2010. *Cyclooxygenase-2 expression in oligodendrocytes increases sensitivity to excitotoxic death*. J. Neuroinflamm. 7, 1-11.
- CALKOSIŃSKI I., DOBRZYŃSKI M., CALKOSIŃSKA M., SEWERYN E., BRONOWICKA-SZYDELKO A., DZIERŻBA K., GAMIAN A., 2009. *Charakterystyka odczynu zapalnego*. Post. Hig. Med. Dośw. 63, 395-408.
- CARULLO G., GALLIGANO F., AIELLO F., 2017. *Structure-activity relationships for the synthesis of selective cyclooxygenase 2 inhibitors: an overview (2009-2016)*. Med. Chem. Comm. 8, 492-500.
- CHANDRASEKHARAN N. V., DAI H., ROOS K. L. T., EVANSON N. K., TOMSIK J., ELTON T. S., SIMMONS D. L., 2002. *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 13926-13931.
- CIPOLLONE F., FAZIA M. L., 2006. *COX-2 and atherosclerosis*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 47, 26-36.
- DANTZER R., 2009. *Cytokine, sickness behavior, and depression*. Immun. Allergy Clin. 29, 247-264.
- DANTZER R., KONSMAN J. P., BLUTHÉ R. M., KELLEY K. W., 2000. *Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent?* Auton. Neurosci. 85, 60-65.
- DE PAIVA V. N., LIMA S. N., FERNANDES M. M., SONCINI R., ANDRADE C. A., GIUSTI-PAIVA A., 2010. *Prostaglandins mediate depressive-like behaviour induced by endotoxin in mice*. Behav. Brain Res. 215, 146-151.
- DINARELLO C. A., 1999. *Cytokines as endogenous pyrogens*. J. Infect. Diseases 179, 294-304.
- DINARELLO C. A., 2002. *The IL-1 family and inflammatory diseases*. Clin. Exp. Rheumatol. 20, 1-13.
- DUNN A. J., 1988. *Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone*. Life Sci. 43, 429-435.
- DUNN A. J., 2006. *Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry*. Clin. Neurosci. Res. 6, 52-68.
- FITZGERALD G. A., 2003. *COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease*. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 879-890.
- FLAVELL S. W., GREENBERG M. E., 2008. *Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system*. Ann. Rev. Neurosci. 31, 563-590.
- FOKUNANG C. N., FOKUNANG E. T., FREDERICK K., NGAMENI B., NGADJUI B., 2018. *Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in resource limited countries*. MedCrave Online J. Toxicol. 4, 5-13.
- FUNK C. D., 2001. *Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology*. Science 294, 1871-1875.
- GRÖSCH S., NIEDERBERGER E., GEISSLINGER G., 2017. *Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain*. Expert Opin. Investigat. Drugs 26, 51-61.
- HANSSON E., 2010. *Long-term pain, neuroinflammation and glial activation*. Scand. J. Pain 1, 67-72.
- HERMAN J. P., MUELLER N. K., FIGUEIREDO H., 2004. *Role of GABA and glutamate circuitry in hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress integration*. Ann. N Y Acad. Sci. 1018, 35-45.
- HARRIS R. C., 2000. *Cyclooxygenase-2 in the kidney*. J. Am. Soc. Nephrol. 11, 2387-2394.
- HOSHINO T., NAMBA T., TAKEHARA M., NAKAYA T., SUGIMOTO Y., ARAKI W., NARUMIYA S., SUZUKI T., MIZUSHIMA T., 2009. *Prostaglandin E2 stimulates the production of amyloid beta peptides through internalization of the EP4 receptor*. J. Biol. Chem. 284, 18493-18502.
- HUSBAND M., MEHTA V., 2013. *Cyclo-oxygenase-2 inhibitors*. Continuing education in anaesthesia. Crit. Care Pain 13, 131-135.
- IKEDA-MATSUO Y., MIYATA H., MIZOGUCHI T., OHAMA E., NAITO Y., UEMATSU S., AKIRA S., SASAKI Y., TANABE M., 2019. *Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease*. Neurobiol. Disease 124, 81-92.
- JOHANSSON J. U., WOODLING N. S., SHI J., ANDREASSON K. I., 2015. *Inflammatory cyclooxygenase activity and PGE2 signaling in models of Alzheimer's disease*. Curr. Immunol. Rev. 11, 125-131.
- KIM J., VAISH V., FENG M., FIELD K., CHATZISTAMOU I., SHIM M., 2016. *Transgenic expression of cyclooxygenase-2 (COX2) causes premature aging phenotypes in mice*. Aging 8, 2392-2405.
- KIS B., ISSE T., SNIPES J. A., CHEN L., YAMASHITA H., UETA Y., BUSIJA D. W., 2006. *Effects of LPS stimulation on the expression of prostaglandin carriers in the cells of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers*. J. Appl. Physiol. 100, 1392-1399.
- KIECKER C., 2017. *The origins of the circumventricular organs*. J. Anat. 232, 540-553.
- KITAOKA S., FURUYASHIKI T., NISHI A., SHUTO T., KOYASU S., MATSUOKA T., MIYASAKA M., GREENGARD P., NARUMIYA S., 2007. *Prostaglandin E2 acts on EP1 receptor and amplifies both dopamine D1 and D2 receptor signaling in the striatum*. J. Neurosci. 27, 12900-12907.
- KOBRZYCKA A., RUDNICKI K., JABŁŃSKI G., WIECZOREK M., 2017. *Immunosensoryczne funkcje nerwu błędnego*. Kosmos 66, 651-663.
- KOBRZYCKA A., NĄPORA P., PEARSON B. L., PIERZCHAŁA-KOZIEC K., SZEWczyk R., WIECZOREK M., 2019. *Peripheral and central compensatory mechanisms for impaired vagus nerve function during peripheral immune activation*. J. Neuroinflamm. 16, 1-18.
- KOEBERLE A., WERZ O., 2015. *Perspective of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders*. Biochem. Pharmacol. 98, 1-15.
- KOWALSKI M. L., MAKOWSKA J. S., BLANCA M., BAVBEK S., BOCHENEK G., BOUSQUET J., BOUSQUET P., CELIK G., DEMOLY P., GOMES E. R., NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA E., ROMANO A., SANCHEZ-BORGES M., SANZ M., TORRES M. J., DE WECK A., SZCZĘKLIK A., BROCKOW K., 2011. *Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)-klasyfikacja, rozpoznawanie i leczenie: przegląd EAACI/ENDA# i GA2LEN/HANNA*. Alergia Astma Immunol. 16, 57-68.
- LAZARUS M., 2006. *The differential role of prostaglandin E2 receptors EP3 and EP4 in regulation of fever*. Mol. Nutr. Food Res. 50, 451-455.
- LEVI G., MINGHETTI L., ALOISI F., 1998. *Regulation of prostanoid synthesis in microglial cells and effects of prostaglandin E2 on microglial functions*. Biochimie 80, 899-904.
- LI S., BALLOU L. R., MORHAM S. G., BLATTEIS C. M., 2001. *Cyclooxygenase-2 mediates the fe-*

- brile response of mice to interleukin-1 β . *Brain Res.* 910, 163-173.
- LIN T. Y., LU C. W., WANG C. C., HUANG S., K., WANG S. J., 2014. Cyclooxygenase 2 inhibitor celecoxib inhibits glutamate release by attenuating the PGE₂/EP2 pathway in rat cerebral cortex endings. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 351, 134-145.
- LOYNES C. A., LEE J. A., ROBERTSON A. L., STEEL M. J., ELLETT F., FENG Y., LEVY B. D., WHYTE M. K. B., RENSHAW S. A., 2018. PGE₂ production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution *in vivo*. *Sci. Advances* 4, 1-13.
- MAINGRET V., BARTHET G., DEFORGES S., JIANG N., MULLE C., AMÉDÉE T., 2017. PGE₂-EP3 signaling pathway impairs hippocampal presynaptic long-term plasticity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 50, 13-24.
- MARTY V., HACHMANE M., AMÉDÉE T., 2008. Dual modulation of synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius by prostaglandin E₂ synthesized downstream of IL-1 β . *Eur. J. Neurosci.* 27, 3132-3150.
- MASON B. L., PARIANTE C. M., JAMEL S., THOMAS S. A., 2010. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions. *Endocrinology* 151, 5294-5305.
- MEDEIROS A., PERES-BUZALAF C., FORTINO V. F., SEREZANI C. H., 2012. Prostaglandin E₂ and the suppression of phagocyte innate immune responses in different organs. *Med. Inflamm.* 2012, 1-13.
- MINGHETTI L., 2004. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 901-910.
- MINGHETTI L., LEVI G., 1998. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanooids and nitric oxide. *Progr. Neurobiol.* 54, 99-125.
- MINGHETTI L., POCCHIARI M., 2007. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E₂, and microglial activation in prion diseases. *Int. Rev. Neurobiol.* 82, 265-275.
- MINGHETTI L., POLAZZI E., NICOLIN A., CRÉMINON C., LEVI G., 1997. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in cultured microglia by prostaglandin E₂, cyclic AMP and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Neurosci.* 9, 934-940.
- MINGHETTI L., NICOLINI A., POLAZZI E., GRECO A., PERRETTI M., PARENTE L., LEVI G., 1999. Down-regulation of microglial cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by lipocortin 1. *Brit. J. Pharmacol.* 126, 1307-1314.
- NAKANISHI T., TAMAI I., 2017. Roles of organic anion transporting polypeptide 2A1 (OATP2A1/SLCO2A1) in regulating the pathophysiological actions of prostaglandins. *AAPS J.* 20, 1-14.
- NAM K. W., JE K. H., LEE J. H., HAN H. J., LEE H. J., KANG S. K., MAR W., 2003. Inhibition of COX-2 activity and proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β) production by water-soluble sub-fractionated parts from bee (*Apis mellifera*) venom. *Arch. Pharm. Res.* 26, 383-388.
- OKA T., OKA K., SAPER C. B., 2003. Contrasting effects of E type prostaglandin (EP) receptor agonists on core body temperature in rats. *Brain Res.* 968, 256-262.
- OOTSUKA Y., BLESSING W. W., STEINER A. A., ROMANOVSKY A. A., 2008. Fever response to intravenous prostaglandin E₂ is mediated by the brain but does not require afferent vagal signaling. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294, 1294-1303.
- PALUMBO S., 2017. Pathogenesis and progression of multiple sclerosis: The role of arachidonic acid-mediated neuroinflammation. [W:] *Multiple Sclerosis, Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. ZAGON I. S., MCLAUGHLIN P. J. (red.). Codon Publications Brisbane, 111-124.
- PARENTE L., PERRETTI M., 2003. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem. Pharmacol.* 65, 153-159.
- PARK J. Y., PILLINGER M. H., ABRAMSON S. B., 2006. Prostaglandin E₂ synthesis and secretion: the role of PGE₂ synthases. *Clin. Immunol.* 119, 229-240.
- PECCHI E., DALLAPORTA M., JEAN A., THIRION S., TROADEC J. D., 2009. Prostaglandins and sickness behavior: old story, new insights. *Physiol. Behav.* 97, 279-292.
- PERRONE G. M., SCILIMATI A., SIMONE L., VITALE P., 2010. Selective COX-1 inhibition: A therapeutic target to be reconsidered. *Curr. Med. Chem.* 17, 3769-3805.
- RAJAGOPALAN G., TILAHUN A. Y., ASMANN Y. W., DAVID C. S., 2009. Early gene expression changes induced by the bacterial superantigen, staphylococcal enterotoxin B and its modulation by a proteasome inhibitor. *Physiol. Genomics* 37, 279-293.
- REARDON C., MURRAY K., LOMAX A. E., 2018. Neuroimmune communication in health and disease. *Physiol. Rev.* 98, 2287-2316.
- REN L., YI J., YANG J., LI P., CHENG X., MAO P., 2018. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and risk of Parkinson disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine* 97, 1-8.
- REGUŁA J., WOCIAŁ T., KRASZEWSKA E., BUTRUK, E., 2011. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce - badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych. *Gastroenterol. Klin. Post. Stand.* 3, 72-78.
- RICCIOTTI E., FITZGERALD G. A., 2011. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 986-1000.
- RIMON G., SIDHU R. S., LAUVER D. A., LEE J. Y., SHARMA N. P., YUAN C., FRIELER R. A., TRIVEL R. C., LUCCHESI B. R., SMITH W. L., 2010. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 28-33.
- RIVEST S., 2010. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Progr. Brain Res.* 181, 43-53.
- ROUZER C. A., MARNETT L. J., 2009. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J. Lipid Res.* 50, 29-34.
- SAMBORSKI W., NIKLAS A., FILIPIAK K. J., KACZMARCZYK J., DOBROWOLSKA-ZACHWIEJA A., TYKARSKI A., 2017. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne - algorytm wyboru. *Choroby Serca i Naczyń* 14, 238-247.
- SANDER W. J., O'NEILL H. G., POHL C. H., 2017. Prostaglandin E₂ as a modulator of viral infections. *Front. Physiol.* 8, 1-17.
- SAPER C. B., ROMANOVSKY A. A., SCAMMELL T. E., 2012. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat. Neurosci.* 15, 1-20.
- SCHLACHETZKI J. C., FIEBICH B. L., HAAKE E., DE OLIVEIRA A. C., CANDELARIO-JALIL E., HENEKA M. T., HÜLL M., 2010. Norepinephrine enhances the LPS-induced expression of COX-2 and

- secretion of PGE 2 in primary rat microglia. *J. Neuroinflamm.* 7, 1-10.
- SEO M. J., OH D. K., 2017. Prostaglandin synthases: molecular characterization and involvement in prostaglandin biosynthesis. *Progr. Lipid Res.* 66, 50-68.
- SHAHRASBI M., MOVAHED M. A., DADRAS O. G., DARAEI B., ZARGHI A., 2018. Design, synthesis and biological evaluation of new Imidazo (2, 1-B) thiazole derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Iranian J. Pharmaceut. Res.* 17, 87-92.
- SHINPO K., HIRAI Y., MAEZAWA H., TOTSUKA Y., FUNAHASHI M. 2012. The role of area postrema neurons expressing H-channels in the induction mechanism of nausea and vomiting. *Physiol. Behav.* 1071, 98-103.
- ST-JACQUES B., MA W., 2014. Peripheral prostaglandin E2 prolongs the sensitization of nociceptive dorsal root ganglion neurons possibly by facilitating the synthesis and anterograde axonal trafficking of EP4 receptors. *Exp. Neurol.* 261, 354-366.
- SKOWRON-CENDRZAK A., 1993. Integralność układów nerwowego i odpornościowego. *Kosmos.* 42, 285-307.
- SOSZYŃSKI D., 2004. Sickness behavior - mechanizmy powstania i znaczenie. *Post. Hig. Med. Dośw.* 58, 74-82.
- STENKEN J. A., POSCHENRIEDER A. J., 2015. Bio-analytical chemistry of cytokines - A review. *Anal. Chim. Acta* 853, 95-115.
- STRAUSS K. I., 2008. Antiinflammatory and neuroprotective actions of COX2 inhibitors in the injured brain. *Brain Behav. Immun.* 22, 285-298.
- STRLE K., ZHOU J. H., SHEN W. H., BROUSSARD S. R., JOHNSON R. W., FREUND G. G., DANTZER R., KELLEY K. W., 2001. Interleukin-10 in the brain. *Crit. Rev. Immunol.* 21, 427-449.
- SUGIMOTO Y., NARUMIYA S., 2007. Prostaglandin E receptors. *J. Biol. Chem.* 282, 11613-11617.
- TEISMANN P., TIEU K., CHOI D. K., WU D. C., NAINI A., HUNOT S., VILA M., JACKSON-LEWIS V., PRZEDBORSKI S., 2003. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 5473-5478.
- TRACEY K. J., 2007. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 117, 289-296.
- TSUCHIYA H., OKA T., NAKAMURA K., ICHIKAWA A., SAPER C. B., SUGIMOTO Y., 2008. Prostaglandin E2 attenuates preoptic expression of GABA-A receptors via EP3 receptors. *J. Biol. Chem.* 283, 11064-11071.
- UFNAL M., WOLYNCZYK-GMAJ D., 2011. The brain and cytokines-the mutual origin of depression, obesity and cardiovascular diseases? *Post. Hig. Med. Dośw.* 65, 228-235.
- WALLACE J. L., 2000. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 14, 147-160.
- WANG P., GUAN P. P., WANG T., YU X., GUO J. J., WANG Z. Y., 2014. Aggravation of Alzheimer's disease due to the COX-2-mediated reciprocal regulation of IL-1 β and A β between glial and neuron cells. *Aging Cell* 13, 605-615.
- WOODLING N. S., COLAS D., WANG Q., MINHAS P., PANCHAL M., LIANG X., MAHTRE A. D., BROWN H., KO N., ZAGOL-IKAPITTE I., VAN DER HART M., KHROYAN T. V., CHULUUN B., PRIYAM P. G., MILNE G. L., RASSOULPOUR A., BOUTAUD O., MANNING-BOG A. B., HELLER C., ANDREASSON K. I., 2016. Cyclooxygenase inhibition targets neurons to prevent early behavioural decline in Alzheimer's disease model mice. *Brain* 139, 2063-2081.
- WOROŃ J., WORDLICZEK J., DOBROGOWSKI J., 2011. Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie* 6, 55-63.
- WRIGHT J. M., 2002. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Canad. Med. Assoc. J.* 167, 1131-1137.
- WU Z., NAKANISHI H., 2011. Phosphatidylserine-containing liposomes: potential pharmacological interventions against inflammatory and immune diseases through the production of prostaglandin E 2 after uptake by myeloid derived phagocytes. *Arch. Immunol. Therap. Exp.* 59, 195-201.
- VARDEH D., WANG D., COSTIGAN M., LAZARUS M., SAPER C. B., WOOLF C. J., FITZGERALD G. A., SAMAD T. A., 2009. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J. Clin. Invest.* 119, 287-294.
- YANG H., CHEN C., 2008. Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling. *Curr. Pharmaceut. Design* 14, 1443-1451.
- ZHANG Y. H., LU J., ELMQUIST J. K., SAPER C. B., 2003. Specific roles of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced fever and Fos expression in rat brain. *J. Compar. Neurol.* 463, 3-12.
- ZHU P., GENC A., ZHANG X., ZHANG J., BAZAN N. G., CHEN C., 2005. Heterogeneous expression and regulation of hippocampal prostaglandin E2 receptors. *J. Neurosci. Res.* 81, 817-826.

KOSMOS Vol. 69, 2, 287–300, 2020

PAWEŁ NAPONA, ANNA KOBRZYCKA, MAREK WIECZOREK

Department of Neurobiology, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Łódź, 141/143 Pomorska Str., 90-236 Łódź, E-mail: pawel.napora@unilodz.eu, marek.wieczorek@biol.uni.lodz.pl

PROSTAGLANDIN E2 AS A COMMUNICATION MOLECULE BETWEEN NERVOUS AND IMMUNE SYSTEM

Summary

The exchange of information between an excited immune system and the central nervous system (CNS) ensures that the homeostasis of the body is maintained. One of the main paths responsible for this communication is the humoral one. It is represented by compounds released by immune cells and damaged tissues. The molecules significantly involved in the aforementioned communication process are prostaglandins, especially prostaglandin E2 (PGE₂), resulting from the activity of cyclooxygenases. PGE₂ penetrates all body barriers, including the blood-brain barrier, and what is more, CNS-specific receptors have been confirmed in the CNS. Through them, PGE₂ modulates the activity of neurotransmission systems in the CNS, which consequently induces the body's complex immune mechanisms. Ultimately, the infection is effectively neutralized while inhibiting the activity of the over-excited immune system. The effects caused by PGE₂ are weakened or completely eliminated by the use of certain cyclooxygenase inhibitors. This work is a summary of current information on information exchange processes between an induced immune system and the CNS *via* PGE₂.

Key words: cyclooxygenases, immune system, nervous system, neuroimmunomodulation, prostaglandin E2