

KRZYSZTOF RAKUS, MAGDALENA CHADZIŃSKA

Zakład Immunologii Ewolucyjnej  
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych  
Wydział Biologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków  
E-mail: Magdalena.chadzinska@uj.edu.pl

## JAK INFEKcje I CYTOKINY WPŁYWAJĄ NA SEN I ZACHOWANIE CZŁOWIEKA I ZWIERZĄT?\*

### WSTĘP

Skuteczna odpowiedź immunologiczna opiera się na zasadzie 4R (ang. recognition, response, regulation, resolution), czyli na prawidłowym rozpoznaniu zagrożenia (patogenu lub uszkodzenia tkanki), odpowiednio regulowanej odpowiedzi układu odpornościowego i wreszcie, na wyciszeniu reakcji (Ryc. 1).

### ROZPOZNANIE PATOGENU I WRODZONA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Układ odpornościowy zdolny jest do identyfikacji patogenów dzięki istnieniu tzw. receptorów rozpoznających wzorce molekularne związane z patogenami (ang. pattern recognition receptors, PRRs), które wiążą znajdujące się na powierzchni patogenu lub w jego wnętrzu wzorce molekularne związane z patogenem (ang. pathogen associated molecular patterns, PAMPs). Struktury PAMP charakterystyczne są dla patogenów, nie są natomiast obecne na/w komórkach gospodarza. Strukturami takimi są np. lipopolisacharyd (LPS) bakterii Gram-ujemnych, kwas lipotejchojowy (LTA) bakterii Gram-dodatnich czy dwuniciowy RNA (dsRNA) wirusów (KAWAI i AKIRA 2009).

Receptory PRRs występują zarówno na powierzchni komórek, jak i w ich wnętrzu (w cytoplazmie lub związane z błoną endo-

somów) (KAWAI i AKIRA 2009, RAKUS i CHADZIŃSKA 2017). Do tej pierwszej grupy należą receptory Toll-podobne (ang. Toll-like receptors, TLRs), a wśród nich najlepiej poznany receptor TLR4 wiążący LPS. Receptory TLR mogą być także związane z błoną endosomów i przykładami takich wewnątrzkomórkowych TLR są: TLR3, rozpoznający dsRNA wirusów, oraz TLR7, rozpoznający jednociowy RNA (ssRNA) (RAKUS i CHADZIŃSKA 2017). W cytoplazmie komórek znajdują się natomiast receptory: RLR (ang. RIG-like receptor), NLR (ang. NOD-like receptor) i cytoplazmatyczne sensory DNA (ang. cytosolic DNA sensors, CDSs). RLR rozpoznają wirusowe RNA, NLR PAMP pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego, natomiast cytozolowe sensory DNA, jak sama nazwa wskazuje, wiążą wewnątrzkomórkowy DNA wirusów i inwazyjnych bakterii (KAWAI i AKIRA 2009, RAKUS i CHADZIŃSKA 2017). Aktywacja PRRs prowadzi w komórce do: i) aktywacji czynnika jądrowego NFκB (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), co następnie skutkuje m.in. produkcją cytokin prozapalnych, np. czynnika martwicy nowotworów *alfa* (ang. tumor necrosis factor, TNF-α) oraz chemokin czy interleukiny 6 (IL-6) albo ii) aktywacji i dimeryzacji czynników IRF-3 i -7 (ang. interferon regulatory factor) i w konsekwencji do syntezy przeciwwirusowych interferonów typu I (IFN typu I) (TURNER i współaut. 2014). Po aktywacji PRR może także dojść do ekspresji cyklook-

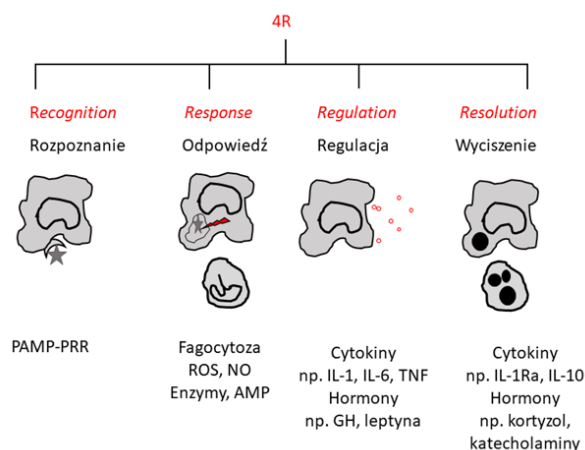
**Słowa kluczowe:** cytokiny prozapalne, zachowania chorobowe, zapalenie

\*Praca finansowana ze źródeł Narodowego Centrum Nauki (grant nr UMO-2015/18/E/NZ6/00516) oraz subwencji N18/DBS/000009.

sygenazy 2 (COX-2), która katalizuje reakcję powstawania prostaglandyn, np. PGE2 (TURNER i współaut. 2014). W konsekwencji wydzielania tych substancji prozapalnych i przeciwwirusowych następuje aktywacja leukocytów i ich migracja w kierunku wzrastającego stężenia chemokina. Jako pierwsze do miejsca reakcji zapalnej migrują neutrofile, a następnie monocyty, przekształcające się w tkankach w makrofagi. Obie te populacje leukocytów fagocytują patogeny oraz na drodze tlenowej, przy udziale wolnych rodników tlenowych (ang. reactive oxygen species, ROS), i beztlenowej, przy udziale enzymów i peptydów bakterioobójczych, np. defensyn, uczestniczą w ich eliminacji (LEICK i współaut. 2015). Następnie musi dojść do wyciszenia reakcji zapalnej, w czym uczestniczą m.in. przeciwzapalne cytokiny, takie jak IL-10 czy antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra). W tej fazie zapalenia, apoptozie ulegają neutrofile, które są następnie fagocytowane przez makrofagi oraz dochodzi do regeneracji tkanki (Ryc. 1) (SUGIMOTO i współaut. 2016). Taki przebieg reakcji zapalnej jest ewolucyjnie konserwatywny i występuje zarówno u ludzi, jak i u pierwszych kręgowców z w pełni wykształconą odpornością, czyli ryb (CHADZIŃSKA i współaut. 2008).

#### NEUROENDOKRYNNA REGULACJA ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Cytokiny nie są jedynymi czynnikami uczestniczącymi w regulacji przebiegu reakcji odpornościowej. W regulacji tej mogą brać udział także neuroprzekazniki i hormony (VERBURG-VAN KEMENADE i współaut. 2017). Taka regulacja jest możliwa dzięki występowaniu na leukocytach receptorów dla tych cząsteczek, np. receptorów adrenergicznych (ADR) czy receptorów dla kortykosteroidów (GR). Ma ona także podłoże anatomiczne, bowiem wszystkie narządy limfatyczne są unerwione, głównie unerwieniem współczulnym (FELTEN i współaut. 1992). Najlepiej poznanymi pod względem właściwości immunomodulacyjnych hormonami są hormony stresu, czyli glikokortykosteroidy i katecholaminy (adrenalina i noradrenalina). W warunkach stresu ostrego mogą one stymulować układ odpornościowy, powodując przykładowo wyrzut do krwioobiegu dużej liczby neutrofilii (INCE i współaut. 2019). Jednak w warunkach stresu chronicznego działają immunosupresyjnie, np. hamują ekspresję COX-2 oraz cytokin prozapalnych (VERBURG-VAN KEMENADE i współaut. 2017). Ciekawe jest jednak też to, że oddziaływania pomiędzy układem odpornościowym i neuroendokrynnym mają charakter dwukierunkowy. Oznacza to, że tocząca się lokalnie



Ryc. 1. Przebiegu reakcji zapalnej wraz z cząsteczkami uczestniczącymi i/lub regulującymi poszczególne etapy zapalenia.

Opis w tekście. PAMP – wzorce molekularne związane z patogenami, PRR – receptory rozpoznające wzorce, ROS – wolne rodniki tlenowe, NO – tlenek azotu, AMP – peptydy przeciwbakteryjne, IL – interleukiny, TNF – czynnik martwicy nowotworów, GH – hormon wzrostu, IL-1Ra – antagonisty receptora dla interleukiny 1.

reakcja odpornościowa ma wpływ na funkcjonowanie układów hormonalnego i nerwowego, w tym na zachowanie ludzi i zwierząt. Przykładowo, produkowana podczas reakcji zapalnej IL-1 $\beta$  może wpływać na podwzgórze i aktywować oś stresu: podwzgórze-przysada mózgowo-kora nadnerczy (ang. hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA) (VERBURG-VAN KEMENADE i współaut. 2017).

#### ZACHOWANIA CHOROBYWE

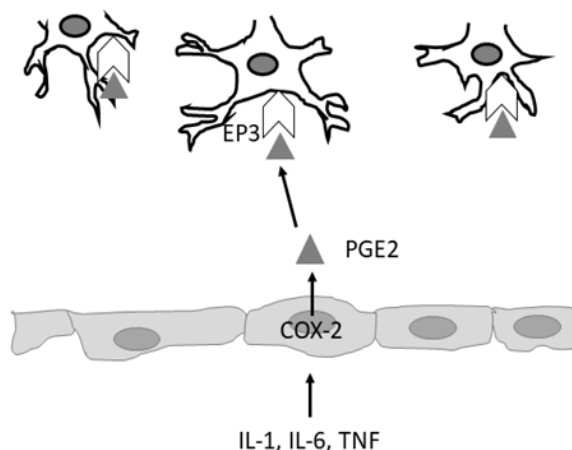
Cytokiny prozapalne (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), interferony typu I (np. IFN- $\alpha$ ) i II (IFN- $\gamma$ ) oddziałują także na, zlokalizowany w podwzgórze, ośrodek termoregulacji i wywołują gorączkę. Mogą również zaburzać łaknienie, wpływać na nastrój czy aktywność lokomotoryczną. Takie, wywoływane cytokinami, zmiany w zachowaniu ludzi i zwierząt nazywane są zachowaniami chorobowymi (ang. sickness behavior) (DANTZER i współaut. 2008).

#### GORĄCZKA

Gorączka, czyli wzrost temperatury ciała, jest jednym z objawów stanu zapalnego. W najbardziej klasycznej drodze (droga humoralna) indukcja gorączki rozpoczyna się od rozpoznania patogenu przez komórki układu odpornościowego oraz ich aktywacji, co prowadzi m.in. do syntezy cytokin prozapalnych takich jak IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6. Cytokiny te zwane są potocznie endogennymi

pirogenami, tj. czynnikami wywołującymi gorączkę (DINARELLO 1999, NETEA i współaut. 2000, ROTH i BLATTEIS 2014). Spośród tych trzech cytokin, główną rolę w indukcji gorączki wydaje się pełnić IL-6. Stwierdzono bowiem, że myszy z wyłączonym genem kodującym IL-6 (ang. IL-6 knockout mice, IL6-/-) oraz myszy, którym podano przeciwciała neutralizujące IL-6, nie były w stanie rozwinąć gorączki w odpowiedzi na stymulację lipopolisacharydem, pomimo zwiększonej syntezy IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  (CHAI i współaut. 1996, KOZAK i współaut. 1998, HAMZIC i współaut. 2013). Oprócz wyżej wymienionych cytokin prozapalnych, do endogennych pirogenów zalicza się także interferony (IFN). U ssaków można wyróżnić 3 typy IFN: typ I (zawierający wiele podtypów, w tym m.in. IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$  i wytwarzanych w odpowiedzi na infekcje wirusowe), typ II (IFN- $\gamma$ ) i typ III (IFN- $\lambda$ ). O ile IFN- $\gamma$  może wywoływać gorączkę poprzez indukcję syntezy IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , które następnie aktywują syntezę IL-6, to w przypadku IFN- $\alpha$  wykazano jego bezpośredni wpływ na rozwój gorączki (NETEA i współaut. 2000, DAFNY i YANG 2005, REYES-VÁZQUEZ i współaut. 2012). Dożylnie lub dokomorowo podanie rekombinowanego IFN- $\alpha$  wywołuje gorączkę u królików, gryzoni, kotów i ludzi (HORNING i współaut. 1982, DINARELLO i współaut. 1984, DINARELLO 1999), niezależnie od aktywacji innych endogennych pirogenów, takich jak IL-1 $\beta$  (DINARELLO 1999).

W drodze humoralnej, produkowane lokalnie endogenne pirogeny, wraz ze wzrostem stężenia, przedostają się do krwi i są transportowane do mózgu, gdzie w strefie przedwzrokowej przedniej części podwzgórza (ang. preoptic anterior hypothalamic area, POA) indukują syntezę prostaglandyny E2 (PGE2) będącej ostatecznym mediatorem gorączki (Ryc. 2). W syntezę PGE2 zaangażowany jest, jak wspomniano wcześniej, m.in. enzym cyklooksigenaza 2 (COX-2), który ulega ekspresji pod wpływem działania endogennych pirogenów, m.in. w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych w POA (NADJAR i współaut. 2005; RUMMEL i współaut. 2005, 2006). Alternatywnie, komórki śródbłonna naczyń krwionośnych w obrębie POA mogą także rozpoznać, za pomocą receptorów PRR, znajdujące się we krwi struktury PAMP, co prowadzi do bezpośredniej aktywacji syntezy PGE2 (RIVEST 2003, CRACK i BRAY 2007). PGE2 może być także wydzielana w tkankach obwodowych, głównie przez makrofagi wątrobowe i płucne (LI i współaut. 2006, STEINER i współaut. 2006, SIMM i współaut. 2016). PGE2 wydzielana poza mózgiem ma zdolność do wiązania się z albuminą, która chroni ją przed degrad-



Ryc. 2. Cząsteczki uczestniczące w wywołaniu gorączki. Opis w tekście (wg. EVANS i współaut. 2015, zmodyfikowane).

EP3 – receptor prostaglandyn, PGE2 – prostaglandyna E2, COX-2 – cyklooksigenaza 2, IL – interleukiny, TNF – czynnik martwicy nowotworów.

acją enzymatyczną oraz transportuje wraz z krwią do mózgu (IVANOV i ROMANOVSKY 2004). Niezależnie od pochodzenia (obwodowego lub mózgowego), PGE2 wiąże się z receptorami dla PGE2 na termowrażliwych neuronach zlokalizowanych w przedwzrokowej części podwzgórza, a dokładnie w środkowym jądrze przedwzrokowym (ang. median preoptic nucleus, MnPO,) przesuwając punkt nastawczy termoregulacji (ang. temperature set-point) w górę. Powoduje to uruchomienie mechanizmów termogenezy w tkankach obwodowych (następuje przyspieszenie przemiany materii, zężają się naczynia krwionośne skóry oraz pojawiają drgawki, dzięki którym praca mięśni wykorzystywana jest do produkcji ciepła). To z kolei skutkuje podniesieniem temperatury ciała (BLATTEIS i współaut. 2005). Opisano cztery podtypy receptorów dla PGE2: EP1-EP4 (OKA 2004), wśród których wykazano, że EP3 ma decydujące znaczenie w indukcji gorączki (USHIKUBI i współaut. 1998, LAZARUS i współaut. 2007, SAPER i współaut. 2012). Rola PGE2 w indukcji gorączki u ssaków została opisana w 1971 r. przez MILTON i WENDLANDT, którzy wykazali, że mikroiniekcja PGE2 do trzeciej komory mózgu kotów i królików powoduje wzrost temperatury ich ciała. Kolejne badania z użyciem inhibitorów syntezy PGE2 potwierdziły, że PGE2 odgrywa kluczową rolę w rozwoju gorączki u ssaków (IVANOV i ROMANOVSKY 2004, BLATTEIS i współaut. 2005). W przypadku IFN- $\alpha$ , gorączka w pewnym stopniu może być także wywoływana poprzez ich bezpośrednie oddziaływanie na receptory opioidowe zlokalizowane na neuronach termow-

rażliwych. Wykazano bowiem, że nalokson (antagonista receptorów opioidowych) może blokować rozwój gorączki wywołanej IFN- $\alpha$ , natomiast salicynian sodu nie wpływał na obniżenie gorączki wywołanej przez tę cytokinę (REYES-VÁZQUEZ i współaut. 2012).

Z drugiej strony, u ssaków opisano także szereg związków wytwarzanych w organizmie i mających na celu obniżenie gorączki lub zahamowania jej rozwoju. Są to tzw. endogenne antypiretyki, które same nie wpływają na normalną temperaturę ciała (PIOTROWSKI i współaut. 2017). Do związków tych należą m.in. cytokiny przeciw-zapalne, w tym głównie IL-10 (PIOTROWSKI i współaut. 2017). Przeprowadzone na modelu mysim badania wykazały, że mutanty pozbawione genów kodujących IL-10 reagują wyższą gorączką niż myszy kontrolne, natomiast iniekcja rekombinowanej IL-10 hamuje rozwój gorączki w odpowiedzi na LPS (LEON i współaut. 1999).

Co ciekawe, gorączka w odpowiedzi na zakażenie rozwija się nie tylko u ssaków, które są organizmami stałocieplnymi, ale jej występowanie wykazano także u kręgowców zmiennocieplnych (ryby, płazy, gady) czy nawet bezkręgowców (np. pszczoły) (RAKUS i współaut. 2017a). Zwierzęta zmiennocieplne mają w większości przypadków temperaturę ciała zbliżoną do temperatury otoczenia, w którym żyją. Okazało się jednak, że podczas infekcji zwierzęta zmiennocieplne często migrują do środowiska o wyższej temperaturze, co prowadzi do podwyższenia temperatury ciała zakażonego zwierzęcia powyżej temperatury optymalnej. Zjawisko to określane jest jako gorączka behawioralna, albowiem zachodzi w wyniku zmiany zachowania zwierzęcia (REYNOLDS i CASTERLIN 1982, EVANS i współaut. 2015, RAKUS i współaut. 2017a). O ile opisy gorączki u ludzi znane są już od starożytności, to pierwsze doniesienie na temat gorączki behawioralnej u zwierząt zmiennocieplnych zostało opublikowane w 1974 r. i dotyczyło obserwacji zachowania i pomiaru temperatury ciała legwana pustynnego (*Dipsosaurus dorsalis*) po wstrzyknięciu inaktywowanej Gram-ujemnej bakterii *Aeromonas hydrophila* (VAUGHN i współaut. 1974). Kolejne prace z wykorzystaniem wielu różnych gatunków zwierząt zmiennocieplnych wykazały, że gorączka behawioralna rozwija się w wyniku infekcji różnego rodzaju bakteriami czy wirusami oraz iniekcji inaktywowanych bakterii czy różnych PAMP, np. LPS czy poli (I:C) (syntetyczny analog dwuniciowego RNA, naśladujący zakażenia wirusowe) (RAKUS i współaut. 2017a). Chociaż większość badań nad gorączką behawioralną dotyczy eksperymentów prowadzonych w warunkach laboratoryjnych, to w literaturze, można znaleźć też prace opisu-

jące to zjawisko w warunkach naturalnych. Przykładowo, RICHARDS-ZAWACKI (2010) wykazał, że w warunkach naturalnych złote żaby panamskie (*Atelopus zeteki*) są w stanie podnieść temperaturę ciała przez migrację do środowiska o podwyższonej temperaturze, w odpowiedzi na zakażenie patogenym grzybem *Batrachochytrium dendrobatidis*.

Podobnie jak u ssaków, w przedwzrokowej przedniej części podwzgórza kręgowców zmiennocieplnych opisano neurony termowrażliwe (PROSSER i NELSON 1981) oraz wykazano, że uszkodzenie tej części mózgu całkowicie hamuje rozwój gorączki behawioralnej u ropuch *Bufo paracnemis* (BICEGO i BRANCO 2002). Dodatkowo, u kręgowców zmiennocieplnych wykazano, że podobnie jak u ssaków, za rozwój gorączki behawioralnej odpowiedzialna jest PGE2. Rolę PGE2 w rozwoju gorączki behawioralnej u kręgowców zmiennocieplnych wykazano zarówno w badaniach mających na celu indukcję gorączki poprzez iniekcję PGE2 (MYHRE i współaut. 1977, HUTCHISON i ERSKINE 1981), jak i w badaniach mających na celu zahamowanie gorączki (wywołanej wcześniejszą infekcją bakteryjną lub iniekcją LPS) przez podanie inhibitorów syntezy PGE2, takich jak salicylan sodu (BERNHEIM i KLUGER 1976) czy indometacyna (BICEGO i współaut. 2002). Dodatkowo, u danio przegowanego (*Danio rerio*) wykazano korelację pomiędzy zwiększonym poziomem PGE2 w osoczu a indukcją gorączki behawioralnej w odpowiedzi na iniekcję poli (I:C) (BOLTAÑA i współaut. 2013). Niewiele natomiast wiadomo na temat roli endogennych pirogenów w indukcji gorączki behawioralnej u kręgowców zmiennocieplnych. MYHRE i współaut. (1977) wykazali pirogenne działanie surowicy uzyskanej z żab *Rana esculenta* zakażonych patogeną bakterią *M. ranae*. W opublikowanej niedawno pracy wykazano natomiast istotną rolę TNF- $\alpha$  w rozwoju gorączki behawioralnej podczas infekcji wirusem cyprinid herpesvirus-3 (CyHV-3) u karpia (*Cyprinus carpio* L.) (RAKUS i współaut. 2017b). Z jednej strony, w badaniach tych wykazano, że wirus CyHV-3 zawiera gen (*ORF12*) kodujący rozpuszczalny receptor wiążący TNF- $\alpha$ , przez co wpływa na opóźnienie rozwoju gorączki behawioralnej. Dzięki temu wirus może dłużej replikować w organizmie zakażonych ryb, gdyż migracja zakażonych karpia do wody z wyższą temperaturą (powyżej 30°C) całkowicie blokuje replikację wirusa i powoduje, że ryby zdrowieją. Z drugiej strony wykazano, że podanie rybom przeciwciał anti-TNF- $\alpha$  podczas infekcji CyHV-3 powoduje całkowite zahamowanie rozwoju gorączki behawioralnej, co prowadzi do śmierci zakażonych karpia (RAKUS i współaut. 2017b).

Gorączka jest mechanizmem przystosowawczym, utrwalonym w ewolucji kręgowców i sprzyjającym obronie organizmu przed patogenami. Mechanizmy obronne, takie jak produkcja przeciwciał, proliferacja limfocytów, aktywność bakteriobójcza makrofagów i neutrofilii, są bardziej efektywne, gdy temperatura ciała rośnie. Wykazano także, że gorączka zwiększa tempo migracji neutrofilii do miejsca, w którym rozwija się stan zapalny. Ponadto, podwyższona temperatura sprzyja zwiększonej aktywności białek odpornościowych (m.in. białek ostrej fazy), dzięki czemu działają one w sposób bardziej efektywny niż w normalnej temperaturze ciała. Jednocześnie wiele bakterii (np. *Streptococcus pneumoniae* często wywołujące zapalenie płuc) i wirusów gorzej namnaża się w wyższej temperaturze (EVANS i współaut. 2015). Gdy temperatura ciała jest podwyższona, zmniejsza się także stężenie żelaza, miedzi i cynku w osoczu, co hamuje rozwój bakterii chorobotwórczych. Zjawisko to nosi nazwę odporności alimentacyjnej (EVANS i współaut. 2015). Istnieje szereg danych pokazujących, że zainfekowane organizmy, które nie generują gorączki, mają wyższą śmiertelność niż organizmy gorączkujące. Przykładowo, u królików zakażonych wirusem rinderpest, u których zahamowano rozwój gorączki przez podanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny), wykazano podwyższoną śmiertelność (70%) w porównaniu do królików gorączkujących (śmiertelność na poziomie 16%) (KUROSAWA i współaut. 1987). Również u ludzi wykazano, że zahamowanie gorączki może być związane z podwyższoną śmiertelnością podczas infekcji wirusem grypy (EVANS i współaut. 2015). U zwierząt zmiennocieplnych zahamowanie gorączki behawioralnej jest także skorelowane z istotnie wyższą śmiertelnością podczas zakażenia (KLUGER i współaut. 1975, BERNHEIM i KLUGER 1976). BOLTAÑA i współaut. (2013) wykazali, że danio pęgowany zakażony wirusem wiosennej wirerii karpia (SVCV) i mający możliwość migracji do przedziału z wyższą temperaturą wody, szybko zwalcza infekcję wirusową w przeciwieństwie do ryb trzymany w stałych warunkach temperatury. Zbawienny wpływ gorączki behawioralnej wykazano także u karpia zakażonych wirusem CyHV-3, przepływających do przedziału o temperaturze wody 32°C, dzięki czemu wszystkie ryby przeżyły infekcję wirusem, który w warunkach kiedy ryby utrzymywane są w akwariach ze stałą temperaturą wody na poziomie 24°C może prowadzić do 100% śmiertelności (RAKUS i współaut. 2017b).

#### ZABURZENIA ŁAKNIENIA

W przypadku wywołanych cytokinami zaburzeń łaknienia najczęściej dochodzi do

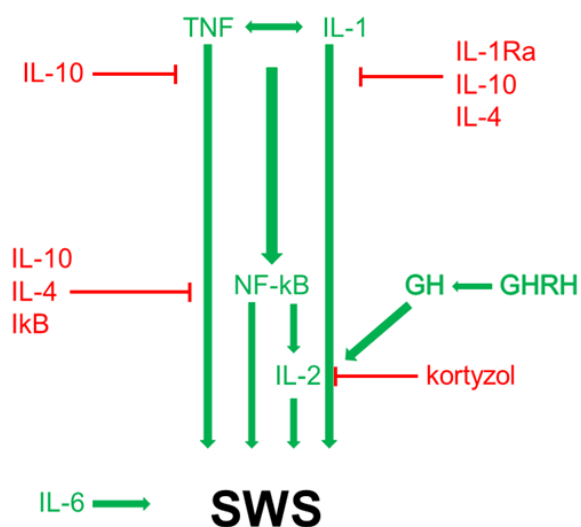
zmniejszenia ilości pobieranego pokarmu i płynów, zmniejszenia częstości posiłków i zmiany preferencji jakości pobieranego pokarmu (VELLUCCI 2010). Zjawisko to jest zależne od IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  i PGE2, a regulowane jest zarówno obwodowo, jak i centralnie (ANDRÉASSON i współaut. 2007). Stwierdzono na przykład, że IFN- $\alpha$  hamuje aktywności neuronów wrażliwych na glukozę w jądrze pola podwzgórzowego bocznego (ang. lateral hypothalamic area, LHA), w którym wyodrębniono tzw. „ośrodek łaknienia” bądź „głodu” oraz, że podawanie IFN- $\alpha$  zwiększa aktywność jądra brzuszno-przysadkowego podwzgórza (ang. ventromedial hypothalamus, VMH) będącego „ośrodkiem sytości” (DAFNY i współaut. 1996). U ludzi terapia z wykorzystaniem IFN- $\alpha$  powoduje jadłowstręt, prowadzący do utraty ponad 10% masy ciała. Zjawisko to jednak zanika po około tygodniu po zaprzestaniu terapii. Wydaje się, że wiązana z działaniem IFN utrata łaknienia jest niezależna od indukowanej tą cytokiną gorączki, chociaż zaobserwowano także, że wzrost temperatury po podaniu interferonów moduluje aktywność wrażliwych na glukozę neuronów VMH i LH (ALAM i współaut. 2013).

Mimo intuicyjnego odczucia, że kosztowana energetycznie odpowiedź immunologiczna powinna wzmagać łaknienie, obserwowane zmiany o odwrotnym charakterze mają znaczenie adaptacyjne. Stwierdzono bowiem, że powodują ograniczenie wydatków energetycznych związanych z poszukiwaniem pożywienia, a przez to zmniejszają szansę napotkania drapieżnika, a przede wszystkim powodują spadek poziomu żelaza w osoczu. To ostatecznie zjawisko znacząco ogranicza np. wzrost bakterii (VELLUCCI 2010, SOSZYŃSKI 2004). Potwierdzeniem tej adaptacyjnej roli ograniczenia łaknienia podczas zakażenia jest obserwacja, że zainfekowane organizmy karmione „na siłę” wykazują wyższą śmiertelność (TIZARD 2008).

#### WPLYW INFEKCJI I CYTOKIN NA SEN

Zarówno infekcje bakteryjne, jak i wirusowe, poprzez produkowane w ich następstwie mediatory zapalenia (cytokiny prozapalne, interferony, prostaglandyny), wpływają także na sen (Ryc. 3).

Stwierdzono, że podczas zakażenia wirusem grypy dochodzi u ludzi do obniżenia jakości snu. Co ciekawe, w okresie namnażania wirusa dochodzi do redukcji długości snu, natomiast z chwilą pojawienia się pierwszych symptomów choroby sen się wydłuża (BESEDOVSKY i współaut. 2019). Z kolei myszy, którym zaaplikowano donosowo wirusa grypy wykazały długotrwałe, kilku-



Ryc. 3. Cytokiny, hormony i czynniki transkrypcyjne zaangażowane w regulację snu wolnofalowego (SWS).

Opis w tekście (wg. BRYANT i współaut. 2004, zmodyfikowane). Na czerwono zaznaczono cząsteczki hamujące SWS, a na zielono pobudzające. IL – interleukiny, IL-1Ra – antagonist receptoru dla interleukiny 1, TNF – czynnik martwicy nowotworów, GH – hormon wzrostu, GHRH – somatoliberyna, NFκB – czynnik jądrowy, IκB – inhibitor NFκB .

dniowy wzrost długości snu wolnofalowego (ang. slow wave sleep, SWS) (TESORIERO i współaut. 2019).

Także zakażenie wirusem HIV (ang. human immunodeficiency virus) zaburza strukturę snu i powoduje wzrost długości fazy NREM (ang. non-rapid eye movement) snu (MAJDE i KRUEGER 2005). Podobne zmiany obserwuje się także w przypadku zakażeń: wirusem wścieklizny, wirusem *Voricella zoster* wywołującym ospę wietrzną oraz wywołującymi zapalenie wątroby wirusami HCV B i C (ang. hepatitis B and C virus) (BESEDOVSKY i współaut. 2019). W tych wszystkich wypadkach wywołane zakażeniem zmiany w strukturze snu zależne są od obecności interferonów typu I. Stwierdzono ponadto, że IFN-α podany zdrowym ochotnikom powoduje spadek jakości snu, tzn. wzrost czasu spędzonego w płytkim śnie i skrócenie fazy NREM. Z kolei u zwierząt podanie IFN typu I zwiększa czas trwania snu NREM i zmniejsza latencję snu REM (ang. rapid eye movement) (BRYANT i współaut. 2004).

Także należący do interferonów typu II, tzw. IFN immunologiczny (IFN-γ), który reguluje odpowiedź typu komórkowego i przede wszystkim stymuluje makrofagi do efektywniejszego zwalczania patogenów, wpływa na długość i strukturę snu. Stwierdzono bo-

wiem, że w zależności od przyjętej dawki zwiększa długość trwania fazy NREM, jednocześnie spowalniając aktywność EEG (BRYANT i współaut. 2004).

Także zakażenia bakteryjne, np. *Salmonella abortus*, *Staphylococcus auratus*, *Bordetella petrusis*, *Escherichia coli* czy *Helicobacter pylori*, przez zwiększenie produkcji IL-1β, IL-6, TNF-α i IFN typu I, wpływają na sen. TOTH i KREUGER (1988) pokazali, że u królików dożylnie zakażonych gronkowcem złocistym (*S. auratus*) dochodzi do zmian snu, charakteryzujących się początkowym wzrostem czasu spędzonego w śnie wolnofalowym, a zmiany te były znoszone po podaniu zwierzętom antybiotyku. Z kolei, zakażenie wywołane przez bakterię *Escherichia coli*, powoduje gwałtowny i krótkotrwały (kilka godzin) wzrost SWS, po którym następuje tłumienie tej fazy snu. W przypadku infekcji grzybiczej, króliki, którym podano *Candida albicans*, podobnie jak w przypadku zakażeń bakteryjnych, wykazały następujące po sobie wzmocnienie, a następnie zmniejszenie intensywności snu NREM (MOLDOFSKY i DICKSTEIN 1999, IMERI i OPP 2009).

Podobnie jak to miało miejsce po podaniu IFN typu I, również podanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-1β i TNF-α, powoduje zaburzenia snu. Efekt ich działania pojawia się zwykle w pierwszej godzinie po podaniu i trwa do 10 godzin (KRUEGER i współaut. 2011).

Z kolei substancje, które hamują ekspresję i/lub aktywność tych cytokin, np. hormon stresu – kortyzol czy cytokiny przeciwzapalne takie jak: IL-4, IL-10, IL-13, hamują trwanie snu NREM (OPP i współaut. 1995, BRYANT i współaut. 2004). Stymulowane cytokinami prozapalnymi zmiany struktury snu są także odwracane przy pomocy nieselektywnego inhibitora COX – diklofenaku lub selektywnego inhibitora COX-2 – NS-398. Sugeruje to, że działanie cytokin zależne jest od prostaglandyn (TERAO i współaut. 1998a, b)

Mechanizm działania obu cytokin prozapalnych na sen jest podobny (Ryc. 3). Zarówno IL-1β, jak i TNF aktywują czynniki transkrypcyjne: NF-κB (ang. nuclear factor κB) i AP-1 (ang. activator protein-1), co stymuluje ekspresję interleukiny 2 (IL-2), COX-2 i receptora somatoliberyny (ang. growth-hormone-releasing hormone receptor, GHRHR). W wyniku ich działania dochodzi do aktywacji m.in. hormonu wzrostu, który jest uwalniany w odpowiedzi na GHRH oraz prostaglandyny (BRYANT i współaut. 2004). Z kolei czynniki hamujące aktywność NF-κB, np. IL-10, IL-4, oraz inhibitor NF-κB – IκB, hamują sen. Stwierdzono, że domózgowe podanie szczurom IL-10 na początku fazy ja-

Tabela 1. Zestawienie zależności między snem a wybranymi cytokinami.

IL – interleukiny, TNF – czynnik martwicy nowotworów, IFN – interferon, REM – sen z szybkimi ruchami gałek ocznych, NREM – sen bez szybkich ruchów gałek ocznych.

Cytokina	Efekt cytokiny na sen	Badany gatunek	Literatura
IL-1 $\beta$	Podwojenie czasu trwania fazy NREM i nasilenie amplitudy fal <i>delta</i>	Mysz	KRUEGER i współaut. 1998
TNF- $\alpha$	Wydłużenie fazy snu NREM, wzrost amplitudy fal <i>delta</i>	Mysz	KRUEGER i współaut. 1998
IL-6	Wydłużenie fazy snu NREM w czasie choroby, w czasie deprivacji snu oraz choroby – wzrost jej poziomu	Szczur	HOGAN i współaut. 2003
IFN- $\gamma$	Wydłużenie fazy snu NREM, skrócenie fazy snu REM	Królik	KUBOTA i współaut. 2001b
IL-2	Pobudzenie snu NREM	Królik	KUBOTA i współaut. 2001a
IL-10	Redukcja fazy snu NREM, promuje czuwanie	Królik	KUSHIKATA i współaut. 1999

snej (okres snu) powoduje u nich redukcję snu SWS. Co ciekawe, w wielu chorobach, w których pacjenci skarżą się na nadmierną senność czy ospałość obserwuje się upośledzenie zdolności monocytów do wydzielania IL-10 (BRYANT i współaut. 2004, KRUEGER i współaut. 2007).

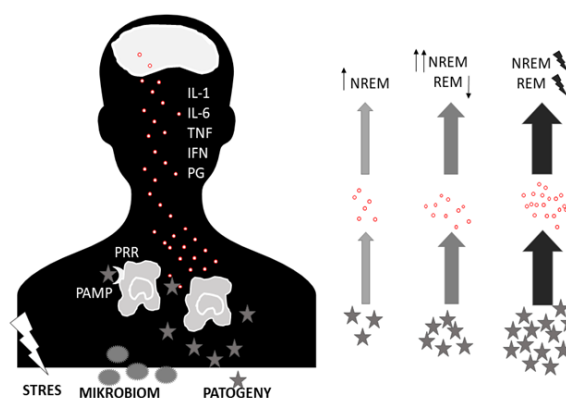
Wpływ niektórych cytokin na sen został zestawiony w Tabeli 1.

Wydaje się, że adaptacyjna rola snu podczas infekcji polega przede wszystkim na ograniczeniu ruchliwości, co pociąga za sobą oszczędności energetyczne. Taką rolę snu potwierdzają obserwacje, że zainfekowane organizmy, którym uniemożliwia się sen wykazują wyższą śmiertelność, a zwierzęta chronicznie pozbawione snu mają tendencję do częstszych infekcji (OPP 2006). Pamiętać jednak należy, że kierunek i natężenie zmian w strukturze i długości snu zależy w dużej mierze od fazy reakcji odpornościowej i jej nasilenia oraz, że może być także modyfikowane w związku ze stresem i/lub zmianami mikrobiomu gospodarza (DINAN i CRYAN 2017) (Ryc. 4).

Warto wspomnieć, że również pod nieobecność infekcji cytokiny prozapalne (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-6) uczestniczą w regulacji snu i czuwania. Stwierdzono, że u gryzoni maksimum produkcji tych cytokin pojawia się na początku fazy jasnej a więc w okresie, który dla tych zwierząt jest najczęściej momentem występowania snu NREM. Zaobserwowano również, że myszy genetycznie pozbawione receptora dla IL-1 $\beta$  lub TNF- $\alpha$  (IL-R1-/- lub TNF-R1-/-) wykazują redukcję ilości snu spontanicznego, w porównaniu do myszy kontrolnych (JEWETT i KRUEGER 2012). Z kolei, u ludzi najwyższy poziom IL-1 występuje podczas zasypiania, a najwyższy po-

ziom TNF- $\alpha$  w stadium III snu NREM. W przypadku IL-6 podwyższenie jej poziomu ma miejsce na początku snu, a maksymalne wartości osiąga po 2,5 godz. po zaśnięciu (IRWIN 2002). W tym kontekście zaskakuje obserwacja, że myszy IL-6-/- nie wykazują zmian w przebiegu snu NREM, natomiast długość snu REM nieznacznie wzrasta u nich zarówno w ciemnej, jak i w jasnej fazie cyklu dzień/noc (OPP 2005).

Ciekawe są również obserwacje pokazujące, że stosowanie niesteroidowych leków



Ryc. 4. Wpływ infekcji i produkowanych w odpowiedzi na nią cytokin i prostaglandyn na zmiany w strukturze snu.

Opis w tekście (wg. BESEDOVSKY i współaut. 2019, zmodyfikowane). IL – interleukiny, TNF – czynnik martwicy nowotworów, IFN – interferon. PAMP – wzorce molekularne związane z patogenami, PRR – receptory rozpoznające wzorce. REM – sen z szybkimi ruchami gałek ocznych, NREM – sen bez szybkich ruchów gałek ocznych.

przeciw-zapalnych (aspiryny i ibuprofenu) wydłuża fazę czuwania i zmniejsza efektywność snu. Wskazują one na zaangażowanie COX i prostaglandyn w regulację snu fizjologicznego (MURPHY i współaut. 1994). Wydaje się, że głównymi prostaglandynami zaangażowanymi w ten proces są PGD2 i PGE2. Przy czym pierwsza z nich jest czynnikiem pobudzającym sen, druga zaś czynnikiem stymulującym czuwanie (JURKOWSKI i BOBEK-BILLEWICZ 2007).

### WPLYW SNU NA ODPORNOŚĆ

Oddziaływania pomiędzy snem a odpornością wydają się mieć charakter dwukie-

runkowy. Uważa się, że sen indukuje optymalne środowisko hormonalne i cytokinowe dla rozwoju odpowiedzi immunologicznej, dlatego zaburzenia snu znacząco wpływają na przebieg reakcji odpornościowej (BESEDOVSKY i współaut. 2019). Stwierdzono między innymi, że skrócenie czasu snu poniżej 7 godz. powoduje: i) wzrost poziomu mediatorów prozapalnych (np. IL-6 i białka C-reaktywnego) (MEIER-EWERT i współaut. 2004, LIU i współaut. 2014), ii) zwiększenie liczby leukocytów krwi (BOUDJELTIA i współaut. 2008, ACKERMANN i współaut. 2012) oraz iii) obniżenie aktywności komórek NK (ang. natural killers), zaangażowanych w odporność przeciwnowotworową (DE LORENZO i współaut.

Tabela 2. Zestawienie wpływu deprywacji snu na wybrane parametry działania układu odpornościowego.

IL – interleukiny, IL-1Ra – antagonist receptor dla interleukiny 1, TNF – czynnik martwicy nowotworów. ↑ – stymulacja, ↓ – hamowanie, = – brak wpływu.

Mierzone parametry		Kierunek zmian	Literatura
Liczba leukocytów krwi	liczba leukocytów	↑	BOUDJELTIA i współaut. 2008, ACKERMANN i współaut. 2012,
	limfocyty	↑/=	ACKERMANN i współaut. 2012, INGRAM i współaut. 2015
	monocyty	↑	FARAUT i współaut. 2011
	limfocyty T (CD4+ i CD8+)	=	INGRAM i współaut. 2015, RUIZ i współaut. 2012
	limfocyty B	↑/=	OZTÜRK i współaut. 1999, RUIZ i współaut. 2012
	komórki NK neutrofile	↑/↓ ↑	DE LORENZO i współaut. 2015 BOUDJELTIA i współaut. 2008, CHRISTOFFERSSON i współaut. 2014
Cytokiny i ich receptory	bazofile i eozynofile	=	WILDER-SMITH i współaut. 2013
	IL-6	↑	SHEARER i współaut. 2001, HU i współaut. 2003
	TNF	↑	HU i współaut. 2003, CHENNAOUI i współaut. 2011
	rozpuszczalny receptor TNF (sTNFR)	↑	SHEARER i współaut. 2001, HAACK i współaut. 2004
	IL-1	↑	MACKIEWICZ i współaut. 1996
	IL-1Ra	↑	HU i współaut. 2003
	IL-2	=	HIROTSU i współaut. 2012, HURTADO-ALVARADO i współaut. 2018
	rozpuszczalny receptor IL-2 (sIL-2R)	↑/↓	HAACK i współaut. 2004
	IL-4	=	EVERSON 2005, HIROTSU i współaut. 2012
	IL-10	=	EVERSON 2005, HIROTSU i współaut. 2012
Odporność humoralna	Poziom przeciwciał (IgG, IgM, IgA)	↑/↓	EVERSON 2005, ZAGER i współaut. 2007, HUI i współaut. 2007, RUIZ i współaut. 2012,
	Dopełniacz	↑/=	HUI i współaut. 2007, REIS i współaut. 2011



2015, 2018). Deprywacja snu powoduje także wzrost produkcji IL-1, TNF i IFN typu I (KRUEGER i współaut. 2007, BESEDOVSKY i współaut. 2019). Zmiany w wydzielaniu TNF- $\alpha$  są obserwowane po ok. 40 godz. deprywacji snu, a w pierwszej dobie deficytu snu obserwuje się zwiększenie w osoczu liczby monocytów uwalniających tę cytokinę. Podwyższony poziom TNF zaobserwowano również u pacjentów cierpiących na zespół chronicznego zmęczenia i chroniczną bezsenność (KRUEGER i współaut. 2007, CHENNAOUI i współaut. 2011). Sądzi się, że wzrost poziomu czynników prozapalnych w okresie deprywacji snu ma związek ze wzrostem poziomu NF- $\kappa$ B w centralnym układzie nerwowym (BRYANT i współaut. 2004).

Ciekawe dane dotyczące związku pomiędzy poziomem cytokin prozapalnych a jakością snu pochodzą z obserwacji ochotników. Osoby te proszone były o określenie jakości snu, a następnie ich odczucia korelowano z poziomem cytokin w surowicy. Stwierdzono, że w odpowiedzi na wzrost ilości zaciąganego długu sennego dochodzi do wzrostu produkcji IL-1 $\beta$  i IL-6 (PRATHER i współaut. 2009).

Sugeruje się, że pozbawienie snu przez długi okres jest czynnikiem sprzyjającym pojawieniu się zakażenia ogólnoustrojowego (sepsy, posocznicy), a w skrajnych przypadkach prowadzić może nawet do śmierci (BOLLINGER i współaut. 2010).

W Tabeli 2 zestawiono wpływ deprywacji snu na wybrane parametry funkcjonowania układu odpornościowego.

Zaprezentowane wyniki pokazują, że sen ma wpływ na bardzo wiele aspektów działania układu odpornościowego. Wynikają z tego bardzo praktyczne wskazówki związane m.in. ze szczepieniami. Stwierdzono, że ograniczenie czasu snu do 4 godz. dziennie przez 4 dni przed i na 2 dni po szczepieniu przeciwko grypie powodowało nieomal dwukrotne zmniejszenie miana przeciwciał przeciwko wirusowi grypy, w stosunku do osób normalnie się wysypiających, których czas snu wynosił 7,5-8 godz. (SPIEGEL i współaut. 2002). Dalsze badania wykazały, że także jedna noc pozbawienia snu w podobny sposób wpłynęła na odpowiedź humoralną po szczepieniach przeciwko WZW A, WZW B i świńskiej grypie (H1N1) (LANGE i współaut. 2003, 2011; BENEDICT i współaut. 2012).

Podsumowując można stwierdzić, że produkowane w odpowiedzi na infekcję cytokiny prozapalne, IFNy i prostaglandyny powodują zmianę zachowania ludzi i zwierząt, w tym znaczący sposób modyfikują długość i strukturę snu, powodują gorączkę oraz wpływają na łaknienie. Zmiany te mają funkcję adaptacyjną i są ewolucyjnie konserwatywne.

Należy jednak pamiętać, że ich kierunek zależy od fazy zakażenia/stężenia mediatorów oraz, że patogeny wykształciły szereg strategii przeciwdziałających lub opóźniających pojawienie się tego typu zachowań chorobowych.

#### Streszczenie

Produkowane podczas reakcji zapalnej cytokiny prozapalne (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) i prostaglandyny (np. PGE2) regulują aktywność leukocytów i pobudzają produkcję białek ostrej fazy, np. CRP. Oddziałują także na różne struktury mózgu i wywołują szereg zmian behawioralnych, łącznie opisywanych jako zachowania chorobowe (ang. sickness behavior). Składa się na nie między innymi gorączka, zaburzenia łaknienia, aktywności lokomotorycznej i poznawczej oraz zaburzenia struktury i długości snu. Najczęściej ich działanie powoduje skrócenie fazy zasypiania i fazy snu paradoksalnego (REM) oraz wydłużenie fazy snu wolnofalowego (SWS). Podobne działanie mają także IL-2 i cytokiny należące do rodziny interferonów, w tym najważniejsze dla odpowiedzi przeciwirusowej – interferony typu I (IFN I). Kierunek i nasilenie tych zmian zależą od fazy i nasilenia infekcji. Indukowane przez cytokiny prozapalne zmiany behawioralne są wysoce adaptacyjne i konserwatywne ewolucyjnie.

#### LITERATURA

- ACKERMANN K., REVELL V. L., LAO O., ROMBOUTS E. J., SKENE D. J., KAYSER M., 2012. *Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men*. Sleep 35, 933-940.
- ALAM I., ULLAH N., ALAM I., ALI I., 2013. *The effects and underlying mechanism of interferon therapy on body weight and body composition*. Pak. J. Pharm. Sci. 26, 1251-1257.
- ANDRÉASSON A., ARBORELIUS L., ERLANSON-ALBERTSSON C., LEKANDER M., 2007. *A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression*. Brain Behav. Immun. 21, 147-152.
- BENEDICT C., BRYTTING M., MARKSTRÖM A., BROMAN J. E., SCHIÖTH H. B., 2012. *Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination*. BMC Immunol. 13, 1.
- BERNHEIM H. A., KLUGER M. J., 1976. *Fever and antipyresis in the lizard Dipsosaurus dorsalis*. Am. J. Physiol. 231, 198-203.
- BESEDOVSKY L., LANGE T., HAACK M., 2019. *The sleep-immune crosstalk in health and disease*. Physiol. Rev. 99, 1325-1380.
- BICEGO K. C., BRANCO L. G., 2002. *Discrete electrolytic lesion of the preoptic area prevents LPS-induced behavioral fever in toads*. J. Exp. Biol. 205, 3513-3518.
- BICEGO K. C., STEINER A. A., ANTUNES-RODRIGUES J., BRANCO L. G., 2002. *Indomethacin impairs LPS-induced behavioral fever in toads*. J. Appl. Physiol. 93, 512-516.
- BLATTEIS C. M., LI S., LI Z., FELEDER C., PERLIK V., 2005. *Cytokines, PGE2 and endotoxic fever: a re-assessment*. Prostag. Oth. Lipid 76, 1-18.
- BOLLINGER T., BOLLINGER A., OSTER H., SOLBACH W., 2010. *Sleep, immunity and circadian clocks: a mechanistic model*. Gerontology 56, 574-580.

- BOLTAÑA S., REY S., ROHER N., VARGAS R., HUERTA M., HUNTINGFORD F. A., GOETZ F. W., MOORE J., GARCIA-VALTANEN P., ESTEPA A., MACKENZIE S., 2013. *Behavioural fever is a synergic signal amplifying the innate immune response*. Proc. R Soc. B Biol. Sci. 280, doi.org/10.1098/rspb.2013.1381.
- BOUDJELTIA K. Z., FARAUT B., STENUIT P., ESPOSITO M. J., DYZMA M., BROHÉE D., DUCOBU J., VANHAEVERBEEK M., KERKHOFS M., 2008. *Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study*. Vasc. Health Risk Manag. 4, 1467-1470.
- BRYANT P. A., TRINDER J., CURTIS N., 2004. *Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?* Nat. Rev. Immunol. 4, 457-467.
- CHADZIŃSKA M., LEON-KLOOSTERZIEL K. M., PLYTYCZ B., VERBURG-VAN KEMENADE B. M. L., 2008. *In vivo kinetics of cytokine expression during peritonitis in carp: evidence for innate and alternative macrophage polarization*. Dev. Comp. Immunol. 32, 509-518.
- CHAI Z., GATTI S., TONIATTI C., POLI V., BARTFAI T., 1996. *Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 beta: a study on IL-6-deficient mice*. J. Exp. Med. 183, 311-316.
- CHENNAOUI M., SAUVET F., DROGOU C., VAN BEERS P., LANGRUME C., GUILLARD M., GOURBY B., BOURIHHON C., FLORENCE G., GOMEZ-MERINO D., 2011. *Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in healthy man*. Cytokine 56, 318-324.
- CHRISTOFFERSSON G., VÅGESJÖ E., PETERSSON U. S., MASSENA S., NILSSON E. K., BROMAN J. E., SCHIÖTH H. B., BENEDICT C., PHILLIPSON M., 2014. *Acute sleep deprivation in healthy young men: impact on population diversity and function of circulating neutrophils*. Brain Behav. Immun. 41, 162-172.
- CRACK P. J., BRAY P. J., 2007. *Toll-like receptors in the brain and their potential roles in neuropathology*. Immunol. Cell Biol. 85, 476-480.
- DAFNY N., YANG P.B., 2005. *Interferon and the central nervous system*. Eur. J. Pharmacol. 523, 1-15.
- DAFNY N., PRIETO-GOMEZ B., DONG W. Q., REYES-VÁZQUEZ C., 1996. *Interferon modulates neuronal activity recorded from the hypothalamus, thalamus, hippocampus, amygdala and the somatosensory cortex*. Brain Res. 734, 269-274.
- DANTZER R., O'CONNOR J. C., FREUD G. G., JOHNSON R. W., KELLEY W. K., 2008. *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain?* Nature Rev. 9, 46-56.
- DE LORENZO B. H., DE OLIVEIRA MARCHIORO L., GRECO C. R., SUCHECKI D., 2015. *Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by adrenergic signalling*. Psychoneuroendocrinology 57, 134-143.
- DE LORENZO B. H. P., NOVAES E., BRITO R. R., PASLAR LEAL T., PIQUEIRA GARCIA N., MARTINS DOS SANTOS R. M., ALVARES-SARAIVA A. M., PEREZ HURTADO E. C., BRAGA DOS REIS T. C., DUARTE PALMA B., 2018. *Chronic sleep restriction impairs the antitumor immune response in mice*. Neuroimmunomodulation 25, 59-67.
- DINAN T. G., CRYAN J. F., 2017. *Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome*. Neuropsychopharmacology 42, 178-192.
- DINARELLO C. A., 1999. *Cytokines as endogenous pyrogens*. J. Infect. Dis. 179, 294-304.
- DINARELLO C. A., BERNHEIM H. A., DUFF G. W., NAGABHUSHAN T. L., HAMILTON N. C., COCEANI F., 1984. *Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon*. J. Clin. Invest. 74, 906-913.
- EVANS S. S., REPASKY E. A., FISHER D. T., 2015. *Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat*. Nat. Rev. Immunol. 15, 335-349.
- EVERSON C. A., 2005. *Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 289, R1054-R1063.
- FARAUT B., BOUDJELTIA K. Z., VANHAMME L., KERKHOFS M., 2011. *Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery*. Sleep Med. Rev. 16, 137-149.
- FELTEN S. Y., FELTEN D. L., BELLINGER D. L., OLSCHOWKA J. A., 1992. *Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs*. Chem. Immunol. 52, 25-48.
- HAACK M., POLLMÄCHER T., MULLINGTON J. M., 2004. *Diurnal and sleep-wake dependent variations of soluble TNF- and IL-2 receptors in healthy volunteers*. Brain Behav. Immun. 18, 361-367.
- HAMZIC N., TANG Y., ESKILSSON A., KUGELBERG U., RUUD J., JONSSON J. I., BLOMQUIST A., NILSBERTH C., 2013. *Interleukin-6 primarily produced by non-hematopoietic cells mediates the lipopolysaccharide-induced febrile response*. Brain Behav. Immun. 33, 123-130.
- HIROTSU C., RYDLEWSKI M., SILVA ARAÚJO M., TUFIK S., LEVY ANDERSEN M., 2012. *Sleep loss and cytokines levels in an experimental model of psoriasis*. PLoS One 7, e51183.
- HOGAN D., MORROW J. D., SMITH E. M., OPP M. R., 2003. *Interleukin-6 alters sleep of rats*. J. Neuroimmunol. 137, 59-66.
- HORNING S. J., LEVINE J. F., MILLER R. A., ROSENBERG S. A., MERIGAN T. C., 1982. *Clinical and immunologic effects of recombinant leukocyte A interferon in eight patients with advanced cancer*. JAMA 247, 1718-1722.
- HU J., CHEN Z., GORCZYŃSKI C. P., GORCZYŃSKI L. Y., KAI Y., LEE L., MANUEL J., GORCZYŃSKI R. M., 2003. *Sleep-deprived mice show altered cytokine production manifest by perturbations in serum IL-1ra, TNF $\alpha$ , and IL-6 levels*. Brain Behav. Immun. 17, 498-504.
- HUI L., HUA F., DIANDONG H., HONG Y., 2007. *Effects of sleep and sleep deprivation on immunoglobulins and complement in humans*. Brain Behav. Immun. 21, 308-310.
- HURTADO-ALVARADO G., BECERRIL-VILLANUEVA E., CONTIS-MONTES DE OCA A., DOMÍNGUEZ-SALAZAR E., SALINAS-JAZMÍN N., PÉREZ-TAPIA S.M., PAVON L., VELÁZQUEZ-MOCTEZUMA J., GÓMEZ-GONZÁLEZ B., 2018. *The yin/yang of inflammatory status: Blood-brain barrier regulation during sleep*. Brain Behav. Immun. 69, 154-166.
- HUTCHISON V. H., ERSKINE D. J., 1981. *Thermal selection and prostaglandin E1 fever in the salamander Necturus maculosus*. Herpetologica 37, 195-198.
- IMERI L., OPP M. R., 2009. *How (and why) the immune system makes us sleep*. Nat. Rev. Neurosci. 10, 199-210.
- INCE L. M., WEBER J., SCHEIERMANN C., 2019. *Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones*. Front. Immunol. 9, 3143.

- INGRAM L. A., SIMPSON R. J., MALONE E., FLORIDA-JAMES G. D., 2015. *Sleep disruption and its effect on lymphocyte redeployment following an acute bout of exercise*. Brain Behav. Immun. 47, 100-108.
- IRWIN M., 2002. *Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines*. Brain Behav. Immun. 16, 503-512.
- IVANOV A. I., ROMANOVSKY A. A., 2004. *Prostaglandin E2 as a mediator of fever: Synthesis and catabolism*. Front Biosci. 9, 1977-1993.
- JEWETT K. A., KRUEGER J. M., 2012. *Humoral sleep regulation; interleukin-1 and tumor necrosis factor*. Vitam. Horm. 89, 241-57.
- JURKOWSKI M. K., BOBEK-BILLEWICZ B., 2007. *Naturalne czynniki wpływające na sen*. Przegl. Lek. 64, 572-582.
- KAWAI T., AKIRA S., 2009. *The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition*. Int. Immunol. 21, 317-337.
- KLUGER M. J., RINGLER D. H., ANVER M. R., 1975. *Fever and survival*. Science 188, 166-168.
- KOZAK W., KLUGER M. J., SOSZYNSKI D., CONN C. A., RUDOLPH K., LEON L. R., ZHENG H., 1998. *IL-6 and IL-1 beta in fever. Studies using cytokine-deficient (knockout) mice*. Ann. NY Acad. Sci. 856, 33-47.
- KRUEGER J. M., FANG J., TAISHI P., CHEN Z., KUSHIKATA T., GARDI J., 1998. *Sleep. A physiological role for IL-1 beta and TNF-alpha*. Ann. NY Acad. Sci. 856, 148-59.
- KRUEGER J. M., RECTOR D. M., CHURCHILL L., 2007. *Sleep and cytokines*. Sleep Med. Clin. 2, 161-169.
- KRUEGER J. M., CLINTON J. M., WINTERS B. D., ZIELINSKI M. R., TAISHI P., JEWETT K. A., DAVIS C. J., 2011. *Involvement of cytokines in slow wave sleep*. Prog. Brain Res. 19, 39-47.
- KUBOTA T., BROWN R. A., FANG J., KRUEGER J. M., 2001a. *Interleukin-15 and interleukin-2 enhance non-REM sleep in rabbits*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 281, R1004-R1012.
- KUBOTA T., MAJDE J. A., BROWN R. A., KRUEGER J. M., 2001b. *Tumor necrosis factor receptor fragment attenuates interferon-induced non-REM sleep in rabbits*. J. Neuroimmunol. 119, 192-198.
- KUROSAWA S., KOBUNE F., OKUYAMA K., SUGIURA A., 1987. *Effects of antipyretics in rinderpest virus infection in rabbits*. J. Infect. Dis. 155, 991-997.
- KUSHIKATA T., FANG J., KRUEGER J. M., 1999. *Interleukin-10 inhibits spontaneous sleep in rabbits*. J. Interferon Cytokine Res. 19, 1025-1030.
- LANGE T., PERRAS B., FEHM H. L., BORN J., 2003. *Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination*. Psychosom. Med. 65, 831-835.
- LANGE T., DIMITROV S., BOLLINGER T., DIEKELMANN S., BORN J., 2011. *Sleep after vaccination boosts immunological memory*. J. Immunol. 187, 283-290.
- LAZARUS M., YOSHIDA K., COPPARI R., BASS C. E., MOCHIZUKI T., LOWELL B. B., SAPER C. B., 2007. *EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses*. Nat. Neurosci. 10, 1131-1133.
- LEICK M., AZCUTIA V., NEWTON G., LUSCINSKAS F. W., 2015. *Leukocyte recruitment in inflammation: basic concepts and new mechanistic insights based on new models and microscopic imaging technologies*. Cell Tissue Res. 355, 647-656.
- LEON L. R., KOZAK W., RUDOLPH K., KLUGER M. J., 1999. *An antipyretic role for interleukin-10 in LPS fever in mice*. Am. J. Physiol. 276, R81-R89.
- LI Z., PERLIK V., FELEDER C., TANG Y., BLATTEIS C. M., 2006. *Kupffer cell-generated PGE2 triggers the febrile response of guinea pigs to intravenously injected LPS*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 290, R1262-R1270.
- LIU R., LIU X., ZEE P. C., HOU L., ZHENG Z., WEI Y., DU J., 2014. *Association between sleep quality and C-reactive protein: results from national health and nutrition examination survey, 2005-2008*. PLoS One 9, e92607.
- MACKIEWICZ M., SOLLARS P. J., OGILVIE M. D., PACK A. I., 1996. *Modulation of IL-1 beta gene expression in the rat CNS during sleep deprivation*. Neuroreport 7, 529-533.
- MAJDE J. A., KRUEGER J. M., 2005. *Links between the innate immune system and sleep*. J. Allerg. Clin. Immunol. 116, 1188-1198.
- MEIER-EWERT H. K., RIDKER P. M., RIFAI N., REGAN M. M., PRICE N. J., DINGES D. F., MULLINGTON J. M., 2004. *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk*. J. Am. Coll. Cardiol. 43, 678-683.
- MILTON A. S., WENDLANDT S., 1971. *Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits*. J. Physiol. 218, 325-336.
- MOLDOFSKY H., DICKSTEIN J. B., 1999. *Sleep and cytokine-immune functions in medical, psychiatric and primary sleep disorders*. Sleep Med. Rev. 3, 326-337.
- MURPHY P. J., BADIA P., MYERS B. L., BOECKER M. R., WRIGHT K. P. JR., 1994. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans*. Physiol. Behav. 55, 1063-1066.
- MYHRE K., CABANAC M., MYHRE G., 1977. *Fever and behavioural temperature regulation in the frog Rana esculenta*. Acta Physiol. Scand. 101, 219-229.
- NADJAR A., TRIDON V., MAY M. J., GHOSH S., DANTZER R., AMEDEE T., PARNET P., 2005. *NFkappaB activates in vivo the synthesis of inducible Cox-2 in the brain*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 25, 1047-1059.
- NETEA M. G., KULLBERG B. J., VAN DER MEER J. W. M., 2000. *Circulating cytokines as mediators of fever*. Clin. Infect. Dis. 31, 178-184.
- OKA T., 2004. *Prostaglandin E2 as a mediator of fever: the role of prostaglandin E (EP) receptors*. Front. Biosci. 9, 3046-3057.
- OPP M. R., 2005. *Cytokines and sleep*. Sleep Med. Rev. 9, 355-364.
- OPP M. R., 2006. *Sleep and psychoneuroimmunology*. Neurol. Clin. 24, 493-506.
- OPP M. R., SMITH E. M., HUGHES T. K., 1995. *Interleukin 10 (cytokine synthesis inhibitory factor) acts in the central nervous system of rats to reduce sleep*. J. Neuroimmunol. 60, 165-168.
- OZTÜRK L., PELIN Z., KARADENİZ D., KAYNAK H., ÇAKAR L., GÖZÜKIRMIZI E., 1999. *Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile*. Sleep Res. Online 2, 107-111.
- PIOTROWSKI T., JEDRZEJEWSKI T., PAWLIKOWSKA M., KOZAK W., 2017. *Znaczenie gorączki i endogennej antypirezy. Perspektywa wykorzystania inhibitorów rozpuszczalnej hydrolazy epoksydowej w farmakologii przeciugorączkowej*. Kosmos 66, 327-335.

- PRATHER A. A., MARS LAND A. L., HALL M., NEUMANN S. A., MULDOON M. F., MANUCK S. B., 2009. Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production. *Biol. Psychol.* 82, 12-17.
- PROSSER C. L., NELSON D. O., 1981. The role of nervous systems in temperature adaptation of poikilotherms. *Ann. Rev. Physiol.* 43, 281-300.
- RAKUS K., CHADZIŃSKA M., 2017. Receptory rozpoznające wirusowe kwasy nukleinowe w odpowiedzi przeciwvirusowej ryb. *Kosmos* 66, 609-621.
- RAKUS K., RONSMANS M., VANDERPLASSCHEN A., 2017a. Behavioral fever in ectothermic vertebrates. *Dev. Comp. Immunol.* 66, 84-91.
- RAKUS K., RONSMANS M., FORLENZA M., BOUTIER M., PIAZZON M.C., JAZOWIECKA-RAKUS J., GATHERER D., ATHANASIADIS A., FARNIR F., DAVISON A.J., BOUDINOT P., MICHIELS T., WIEGERTJES G.F., VANDERPLASSCHEN A., 2017b. Conserved fever pathways across vertebrates: a herpesvirus expressed decoy TNF- $\alpha$  receptor delays behavioral fever in fish. *Cell Host Microbe.* 21, 244-253.
- REIS E. S., LANGE T., KÖHL G., HERRMANN A., TSCHULAKOW A. V., NAUJOKS J., BORN J., KÖHL J., 2011. Sleep and circadian rhythm regulate circulating complement factors and immunoregulatory properties of C5a. *Brain Behav. Immun.* 25, 1416-1426.
- REYES-VÁZQUEZ C., PRIETO-GÓMEZ B., DAFNY N., 2012. Interferon modulates central nervous system function. *Brain Res.* 1442, 76-89.
- REYNOLDS W. W., CASTERLIN M. E., 1982. *The pyrogenic responses of non-mammalian vertebrates. [W:] Pyretics and antipyretics.* MILTON A. (red.). Springer, Berlin Heidelberg, 649-668.
- RICHARDS-ZAWACKI C. L., 2010. Thermoregulatory behaviour affects prevalence of chytrid fungal infection in a wild population of Panamanian golden frogs. *Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 277, 519-528.
- RIVEST S., 2003. Molecular insights on the cerebral innate immune system. *Brain Behav. Immun.* 17, 13-19.
- ROTH J., BLATTEIS C. M., 2014. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. *Comp. Physiol.* 4, 1563-1604.
- RUIZ F. S., ANDERSEN M. L., MARTINS R. C., ZAGER A., LOPES J. D., TUFİK S., 2012. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate. Immun.* 18, 44-54.
- RUMMEL C., VOSS T., MATSUMURA K., KORTE S., GERSTBERGER R., ROTH J., HUBSCHLE T., 2005. Nuclear STAT3 translocation in guinea pig and rat brain endothelium during systemic challenge with lipopolysaccharide and interleukin-6. *J. Comp. Neurol.* 491, 1-14.
- RUMMEL C., SACHOT C., POOLE S., LUHESHI G. N., 2006. Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, 1316-1326.
- SAPER C. B., ROMANOVSKY A. A., SCAMMELL T. E., 2012. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat. Neurosci.* 15, 1088-1095.
- SHEARER W. T., REUBEN J. M., MULLINGTON J. M., PRICE N. J., LEE B. N., SMITH E. O., SZUBA M. P., VAN DONGEN H. P., DINGES D. F., 2001. Soluble TNF- $\alpha$  receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 165-170.
- SIMM B., OTT D., POLLATZEK E., MURGOTT J., GERSTBERGER R., RUMMEL C., ROTH J., 2016. Effects of prostaglandin E2 on cells cultured from the rat organum vasculosum laminae terminalis and median preoptic nucleus. *Neuroscience* 313, 23-35.
- SOSZYŃSKI D., 2004. „Sickness behavior”- mechanizmy powstania i znaczenie. *Post. Hig. Med. Dośw.* 58, 74-82.
- SPIEGEL K., SHERIDAN J. F., VAN CAUTER E., 2002. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 288, 1471-1472.
- STEINER A. A., IVANOV A. I., SERRATS J., HOSOKAWA H., PHAYRE A. N., ROBBINS J. R., ROBERTS J. L., KOBAYASHI S., MATSUMURA K., SAWCHENKO P. E., ROMANOVSKY A. A., 2006. Cellular and molecular bases of the initiation of fever. *PLoS Biol.* 4, e284.
- SUGIMOTO M. A., SOUSA L. P., PINHO V., PERRETTI M., TEIXEIRA M. M., 2016. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front. Immunol.* 26, 160.
- TERAO A., MATSUMURA H., YONEDA H., SAITO M., 1998a. Enhancement of slow-wave sleep by tumor necrosis factor- $\alpha$  is mediated by cyclooxygenase-2 in rats. *Neuroreport* 9, 3791-3796.
- TERAO A., MATSUMURA H., SAITO M., 1998b. Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D2-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain. *J. Neurosci.* 18, 6599-6607.
- TESORIERO C., DEL GALLO F., BENTIVOGLIO M., 2019. Sleep and brain infections. *Brain Res. Bull.* 145, 59-74.
- TIZARD I., 2008. Sickness behavior, its mechanisms and significance. *Anim. Health Res. Rev.* 9, 87-99.
- TOTH L. A., KRUEGER J. M., 1988. Alteration of sleep in rabbits by *Staphylococcus aureus* infection. *Infect. Immun.* 56, 1785-1791.
- TURNER M. D., NEDJAI B., HURST T., PENNINGTON D. J., 2014. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1843, 2563-2582.
- USHIKUBI F., SEGI E., SUGIMOTO Y., MURATA T., MATSUOKA T., KOBAYASHI T., HIZAKI H., TUBOI K., KATSUYAMA M., ICHIKAWA A., TANAKA T., YOSHIDA N., NARUMIYA S., 1998. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature* 395, 281-284.
- VAUGHN L. K., BERNHEIM H. A., KLUGER M. J., 1974. Fever in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. *Nature* 252, 473-474.
- VELLUCCI S.V., 2010. Cytokines, behavior, and affective disorders. [W:] *New insights to neuro-immune biology.* BERCZI I. (red.). Elsevier, Amsterdam, 237-263.
- VERBURG-VAN KEMENADE B. M. L., COHEN N., CHADZIŃSKA M., 2017. Neuroendocrine-immune interaction: Evolutionarily conserved mechanisms that maintain allostasis in an ever-changing environment. *Dev. Comp. Immunol.* 66, 2-23.
- WILDER-SMITH A., MUSTAFA F. B., EARNEST A., GEN L., MACARY P. A., 2013. Impact of partial sleep deprivation on immune markers. *Sleep Med.* 14, 1031-1034.
- ZAGER A., ANDERSEN M. L., RUIZ F. S., ANTUNES I. B., TUFİK S., 2007. Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293, R504-R509.

**KOSMOS Vol. 69, 3, 461–473, 2020**

KRZYSZTOF RAKUS, MAGDALENA CHADZIŃSKA

*Department of Evolutionary Immunology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University, 9 Gronostajowa Str., 30-387 Kraków, E-mail: Magdalena.chadzinska@uj.edu.pl*

HOW INFECTIONS AND CYTOKINES AFFECT SLEEP AND BEHAVIOR OF HUMANS AND ANIMALS?

Summary

Pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) and prostagandins (e.g. PGE2) produced during inflammation regulate the activity of leukocytes and stimulate the production of acute phase proteins, e.g. CRP. They also affect various brain structures and induce a series of behavioral changes collectively described as sickness behavior. It consists of, among others, fever, appetite disorders, locomotor and cognitive activities as well as disorders of sleep structure and length. Most often, their action shortens the falling asleep phase and paradoxical sleep (REM) phase, and extends the slow-wave sleep phase (SWS). Similar effects are also induced by IL-2 and cytokines belonging to the interferon family, including the most important for the antiviral response – type I interferons (IFN I). The direction and severity of these changes depend on the phase and severity of the infection. Behavioral changes induced by pro-inflammatory cytokines are highly adaptive and evolutionarily conserved.

Key words: inflammation, pro-inflammatory cytokines, sickness behavior