MARTA KUBERA, KATARZYNA CURZYTEK

Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
Śmętna 12, 31-343 Kraków
E-mail: kubera@if-pan.krakow.pl
curzytek@if-pan.krakow.pl

WPŁYW INTERLEUKINY 6 NA SEN I CHOROBE ALZHEIMERA

CHARAKTERYSTYKA IL-6

Cytokinie IL-6 początkowo, w latach 80. XX w., nadano szereg różnych nazw wynikających z jej pleiotropowego działania, takich jak: interferon β 2 (IFN β 2), czynnik stymulujący hepatocyty (ang. hepatocyte-stimulating factor, HSF-2), czynnik różnicowania limfocytów B (ang. B-cell stimulatory factor type-2, BSF-2), czynnik różnicowania cytotoksycznych limfocytów T, czynnik uwalniany z fibroblastów po stymulacji wirusowej (ang. 26-kDa protein). Następnie przekonano się, klonując cDNA dla IFN β 2, HSF-2, BSF-2, proteiny 26-kDa, że pod tymi różnymi nazwami ukrywa się jedna i ta sama cząsteczka, której nadano nazwę IL-6 (ROTHAUG i współaut. 2016). Jednym z pierwszych opisanych efektów działania IL-6 była zdolność do stymulacji syntezy białek ostrej fazy przez hepatocyty, a także wpływ na różnicowanie limfocytów B oraz aktywację i proliferację limfocytów T. Wykazano także wpływ tej cytokiny na hematopoezę poprzez stymulację proliferacji hematopoetycznych komórek macierzystych oraz stymulację dojrzewania i różnicowania megakariocytów. IL-6 wykazywała *in vitro* zdolność do hamowania wzrostu fibroblastów i komórek śródbłónki oraz stymulowała różnicowanie neuronów. Ważnym efektem działania IL-6 jest także zdolność do indukcji syntezy hormonu adrenokortykotropowego (ang. adrenocorticotrophic hormone, ACTH) oraz jej działanie pirogenne.

Pierwotnie uważano IL-6 za cytokinę prozapalną, ale bardzo szybko przekonano się, że wywiera ona również szereg efektów

przeciwzapalnych, m.in. obniża produkcję cytokin prozapalnych takich jak: czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor, TNF- α) i IL-1, przez stymulowane *in vitro* komórki krwi obwodowej. Może również oddziaływać systemowo na cytokiny prozapalne poprzez aktywację syntezy antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra) i uwalnianie rozpuszczalnego receptora p55 dla TNF, hamującego działanie tej cytokiny oraz poprzez indukcję wydzielania glikokortykosterydów. Również część białek ostrej fazy wydzielanych w odpowiedzi na IL-6 ma charakter przeciwzapalny, m.in. inhibitory proteaz, takie jak antytrypsyna, antychymotrypsyna. Również w modelu wstrząsu septycznego wywołanego przez lipopolisacharyd (ang. lipopolysaccharide, LPS) wykazano protekcyjne działanie IL-6, natomiast u myszy z nokautowanym genem *IL-6* dowiedziono, iż IL-6 jest odpowiedzialna za hamowanie zarówno lokalnej, jak i systemowej odpowiedzi zapalnej na LPS poprzez zmniejszanie akumulacji neutrofilów oraz produkcji cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , IFN- γ , czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) (SPOOREN i współaut. 2011).

IL-6 wytwarzana jest przez szereg typów komórek, przede wszystkim przez komórki układu odpornościowego: monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki mikrogleju, limfocyty T i B, neutrofile, komórki NK, ale również przez: keratynocyty, fibroblasty, komórki śródbłónki, komórki mięśniowe, adipocyty.

W wielu stanach chorobowych obserwuje się znaczne podwyższenie stężenia IL-6, m.in. w chorobach limfoproliferacyjnych takich jak: szpiczak mnogi i przewlekła białaczka limfatyczna, w osteoporozie, chorobie Alzheimera, reumatoidalnym zapaleniu stawów i innych chorobach o charakterze autoimmunologicznym lub zapalnym.

Cytokina ta oddziałuje na komórki poprzez 2 rodzaje receptorów: mIL-6Ra, transbłonowy receptor α o masie cząsteczkowej 80 kDa (gp 80), który przewodzi informację za pośrednictwem kompleksu związanego z podjednostką β (gp130), oraz jego rozpuszczalną formę sIL-6Ra, która powstaje poprzez enzymatyczne odcinanie błonowej formy receptora α za pomocą metaloproteinaz: ADAM (ang. a disintegrin and metalloproteinase)10 i ADAM17 lub w drodze translacji alternatywnie złożonego mRNA (ANDERSON i współaut. 2013). mIL-6Ra (gp80) ulega ekspresji w błonie komórkowej tylko kilku rodzajów komórek, w tym keratynocytów, megakariocytów, hepatocytów, monocytów, makrofagów i limfocytów T. W wyniku wiązania IL-6 do podjednostki α dochodzi do interakcji z cząsteczką gp130 (podjednostką β dla receptora IL-6) oraz jej dimeryzacji z drugą podjednostką gp130. Ścieżka sygnału, która zostaje zainicjowana w wyniku interakcji błonowego receptora α specyficznego dla IL-6 z podjednostką β jest nazywana „klasyczną”. Połączenie IL-6 z rozpuszczalnym receptorem dla IL-6 tworzy kompleks IL-6-sIL-6Ra, który może aktywować komórki posiadające podjednostkę gp130, znajdującą się na wszystkich typach komórek jednojądrzastych (również neuronach). W sytuacji powstania kompleksu IL-6-sIL-6R nie dochodzi do neutralizacji IL-6, przeciwnie, może to prowadzić do aktywacji komórek nieposiadających receptora IL-6Ra, w taki sam sposób jak to czyni sama IL-6. Takie zjawisko określa się mianem transaktywacji lub transsygnalizacji. Należy jednak zaznaczyć, że w warunkach fizjologicznych, naturalnym blokerem kompleksów IL-6-sIL-6Ra jest rozpuszczalna forma białka gp130 (sgp130), która ogranicza transsygnalizację (SPOOREN i współaut. 2011).

Podsumowując, obie podjednostki receptora dla IL-6 mogą występować w formie rozpuszczalnej w surowicy krwi i wpływać na efekt wywierany przez cytokinę. O ile rozpuszczalna forma podjednostki α (sIL-6Ra) działa agonistycznie i uwrażliwia na IL-6 także te komórki, które nie są zdolne do ekspresji IL-6Ra, to rozpuszczalna forma gp130 (sgp130) działa antagonistycznie. W obecności rozpuszczalnej formy gp130 rozpuszczalna forma sIL-6Ra potęguje antagonistyczny efekt sgp130.

Regulacja efektu biologicznego wywieranego przez IL-6 związana jest nie tylko z obecnością rozpuszczalnych receptorów dla tej cytokiny, ale również z krążącymi w płynach ustrojowych przeciwciałami anty-IL-6 i anty-IL-6R.

IL-6 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest zaangażowana w mikrogliazę i astrogliazę, co wskazywałoby na jej działanie prozapalne, ale pełni też funkcję czynnika neurotroficznego, który indukuje proliferację, różnicowanie i regenerację neuronów. Nadsącze, pobierane z nad hodowli stymulowanych LPS komórek mikrogleju lub astrocytów, zawierające niskie stężenie IL-6, powodowały wzrost neuronów, ale przy wysokim stężeniu IL-6 wywoływały efekt przeciwny – śmierć neuronów (Li i współaut. 2009).

Zmiany neurodegeneracyjne, w których pośredniczy IL-6 są wynikiem transsygnalizacji w OUN, podczas gdy klasyczna sygnalizacja odgrywa istotną rolę w regeneracji i neuroprotekcji tkanki nerwowej. Te istotne różnice należy uwzględnić projektując leki o działaniu neuroprotektynym. mRNA dla IL-6R wykrywa się w hodowanych komórkach mikrogleju, astrocytach i neuronach, ale białko IL-6R wykryto dotychczas tylko w komórkach mikrogleju. Może to być spowodowane produkcją przez neurony i astrocyty alternatywnie złożonego mRNA dla IL-6R, które daje początek powstawaniu rozpuszczalnego receptora sIL-6R. Transkrypty takiego mRNA wykryto w ludzkim mózgu. Być może astrocyty i neurony produkują wyłącznie sIL-6R, który jest wydalany z komórki i dlatego jest niewykrywalny w lizatach komórkowych. Komórki mikrogleju są wrażliwe zarówno na klasyczną stymulację przez IL-6, jak i na transsygnalizację wywołowaną przez IL-6-sIL-6R. Dotychczas przeprowadzone obserwacje sugerują, że klasyczna sygnalizacja nie powoduje aktywacji komórek mikrogleju w stanach patologicznych, natomiast taką zdolność przejawia transsygnalizacja wywołwana przez IL-6-sIL-6R, powodująca powstanie prozapalnego mikrogleju. Przypuszcza się, że klasyczna sygnalizacja IL-6 pełni rolę ochronną w OUN poprzez przyspieszenie regeneracji nerwów po urazie i działanie neuroprotektynne (ROTHAUG i współaut. 2016).

IL-6 wpływa również na uwalnianie neurotransmiterów, powodując m.in. zwiększone uwalnianie kwasu γ -aminomasłowego (GABA) z podwzgórza i przysadki (DE LAURENTIIS i współaut. 2000).

WPŁYW IL-6 NA SEN

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że chroniczna utrata snu, okresowa bezsenność, zaburzenia snu, a nawet nieprawi-

dłowy czas trwania poszczególnych faz snu, są skorelowane z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi i zwiększoną śmiertelnością. Ponadto, wystarczająca ilość snu jest warunkiem zachowania immunokompetencji, a zaburzony sen powoduje zwiększoną podatność na infekcje i może się przyczyniać do powstania długotrwałej reakcji zapalnej. Wykazano, że zarówno ostre, jak i przewlekłe skrócenie czasu trwania i jakości snu wywołuje nadmierne wydzielanie cytokin prozapalnych. IL-6, określana mianem „czynnika snu”, jest jedną z najważniejszych cytokin, które pośredniczą w szybkiej interakcji między układem odpornościowym a OUN i zwiększa popęd snu zgodnie z rytmem dobowym.

Poziomy IL-6 w surowicy są odzwierciedleniem cykli dobowych, a nawet ultradobowych, ponieważ są zwykle niższe w ciągu dnia i wyższe w nocy, z dwoma szczytami występującymi między 18 a 20 i 4 a 6. U młodych, zdrowych osób poziom IL-6 istotnie wzrasta zaraz po zaśnięciu i osiąga najwyższy poziom 2,5 godz. później. Również u starszych osób wzrost stężenia IL-6 w surowicy jest najwyższy w czasie snu, podczas gdy opóźnienie zasypiania opóźnia wzrost wydzielania IL-6. U osób starszych obserwuje się znacznie wyższy poziom IL-6 w ciągu całej doby w porównaniu z młodymi osobami, jak również wyższy wieczorny poziom kortyzolu. Poziom IL-6 w ciągu dnia jest negatywnie skorelowany z jakością i długością snu w nocy, a brak snu w nocy prowadzi do wzrostu IL-6 w czasie dnia. Spowodowany brakiem snu podwyższony poziom IL-6 następnego dnia można obniżyć przez drzemkę w ciągu dnia (ROHLEDER i współaut. 2012).

Podczas snu, poziomy IL-6 w surowicy są wysokie w fazach snu N1, N2 i w fazie snu charakteryzującej się szybkimi ruchami gałek ocznych (ang. rapid eye movement, REM), ale niższe w N3 i w czasie snu wolnofalowego (ang. slow wave sleep, SWS). U zdrowych osób dożylne podanie IL-6 znacząco zmienia strukturę snu i sprzyja zmęczeniu oraz niektórym aspektom zachowań chorobowych. W przeciwieństwie do normalnej architektury snu, SWS zmniejsza się w pierwszej połowie nocy i zwiększa się w drugiej połowie, po nocnym podaniu IL-6. Sen REM jest zredukowany w ciągu nocy. Ponadto, egzogenna IL-6 aktywuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza [ang. hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis], prowadząc do przemijającej, niefizjologicznej hiperkortyzolemii w pierwszych godzinach snu, co może odpowiadać za obniżenie jakości snu w tym okresie (ROHLEDER i współaut. 2012).

Zasypianie silnie zwiększa poziom rozpuszczalnego receptora IL-6 (sIL-6R α) w surowicy, co umożliwia działanie IL-6 na komórki nieimmunologiczne, zarówno w OUN, jak i narządach obwodowych. Stwierdzono ponadto, że enzymatycznie odcięta błonowa forma receptora IL-6, a nie forma powstająca w drodze translacji alternatywnie złożonego mRNA, była znacznie podwyższona w czasie snu (DIMITROV i współaut. 2006). Ponadto, ekspresja metaloproteinazy ADAM17, odcinającej błonową formę receptora, była w istotny sposób zależna od snu. Wstępne dowody sugerują również, że IL-6 może modyfikować rytm dobowy na poziomie molekularnym poprzez aktywację transkrypcji genu *Period 1* (*Per 1*). Podsumowując, wydaje się, że IL-6 pośredniczy zarówno w popędzie snu, jak i regeneracji po deprywacji snu.

W badaniu na zwierzętach wykazano, że egzogenne podawanie IL-6 wywiera działanie nasenne, natomiast faza snu SWS jest niezależna od IL-6 u myszy transgeniczných z niedoborem IL-6. Również wstrzyknięcie hyper-IL-6 (połączenie IL-6 i sIL-6R) do mózgu myszy spowodowało wydłużenie fazy REM, ale nie wpłynęło na NREM. U szczurów przeciwnie, domózgowe podanie IL-6 najpierw przedłuża fazę NREM, a potem ją skraca, nie wpływając na fazę REM (HOGAN i współaut. 2003).

Dotychczasowe badania sugerują, że IL-6 w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych sprawuje kontrolę nad wzorcem snu, aczkolwiek trwają badania mające wyjaśnić, czy ta kontrola jest wykonywana w OUN czy na obwodzie.

Badania te są przeprowadzone przy użyciu myszy transgeniczných PEPCK-sgp130Fc i GFAP-sgp130Fc, u których transsygnalizacja IL-6 jest zablokowana odpowiednio na obwodzie i OUN (ROTHAUG i współaut. 2016). Proteina sgp130Fc to połączenie dwóch pozakomórkowych części cząsteczek gp130 przez fragment przeciwciała IgG1. Ta proteina wiąże się do kompleksów IL-6 – IL-6R, ale nie do IL-6 lub IL-6R i dlatego jest skutecznym inhibitorem transsygnalizacji, a poza tym nie przedostaje się przez barierę krew mózg. Badania wykazały, że transsygnalizacja obwodowa i transsygnalizacja w OUN wpływają na sen w różny sposób (CAMPBELL i współaut. 2014). Transsygnalizacja na obwodzie odgrywa istotniejszą rolę niż transsygnalizacja w OUN. Myszy transgeniczne PEPCK-sgp130Fc spędzały mniej czasu we wszystkich fazach snu (NREM, w tym również SWS, i REM) niż myszy kontrolne. Z kolei blokada transsygnalizacji w OUN u myszy GFAP-sgp130Fc doprowadziła jedynie do niewielkiego zmniejszenia czasu spęd-

dzanego w fazie REM (OYANEDEL i współaut. 2015).

Stężenia IL-6 w surowicy są podwyższone u pacjentów z zaburzeniami snu, takimi jak narkolepsja, zespół obturacyjnego bezdechu sennego i idiopatyczna hipersomnia. W zespole obturacyjnego bezdechu sennego okresowa hipoksemia głównie aktywuje cytokiny prozapalne, w tym IL-6, która przyczynia się do zwiększonej senności w ciągu dnia w sposób synergistyczny z desaturacją. IL-6 razem z TNF- α i IL-1 są potencjalnymi mediatorami chorobowości sercowo-naczyniowej w zespole obturacyjnego bezdechu sennego.

Wpływ hamowania działania IL-6 przez tocilizumab na sen i zmęczenie opisano dotychczas w zaledwie kilku pracach. Tocilizumab to przeciwciało monoklonalne wiążące się z receptorami α dla interleukiny 6, zarówno rozpuszczalnymi (sIL-6R α), jak i związanymi z błonami komórkowymi (mIL-6R α). Tocilizumab u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) znacząco zmniejszył zgłaszane przez pacjentów zmęczenie w ciągu 4 tygodni leczenia, a efekt okazał się stabilny przez 24 tygodnie. W kolejnych badaniach, oprócz istotnego zmniejszenia zmęczenia, u osób otrzymujących tocilizumab stwierdzono znaczącą poprawę jakości snu. Terapeutyczny wpływ blokady IL-6 na sen i funkcjonowanie w ciągu dnia nie wykazał korelacji z zahamowaniem postępu choroby. Złagodzenie zmęczenia i poprawa jakości snu wydają się być jednymi z pierwszych korzystnych skutków, jakie pacjenci z RZS mogą odczuwać podczas leczenia środkiem bioterapeutycznym blokującymi działanie IL-6 (TOWNES i współaut. 2012, COROMINAS i współaut. 2019).

Niejednorodność wyników oceniających wpływ IL-6 na sen można częściowo wytłumaczyć faktem, że IL-6 może oddziaływać na różne typy komórek drogą klasyczną lub przez transsygnalizację. Różnice w stężeniu IL-6 i jej powinowactwie wiązania do receptorów mogą przyczyniać się do różnic w wynikach między modelami zwierzęcymi i ludzmi.

ZABURZENIA SNU W CHOROBIE ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer (ang. Alzheimer's disease, AD) charakteryzuje się postępującym upośledzeniem pamięci, połączonym z zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami snu. Zaburzenia pamięci wynikają głównie z niewydolności przekazywania sygnałów w układzie cholinergicznym przodomózgowia (zaniku neuronów cholinergicznym w przodomózgowiu). Zaburzenia zachowania wynikają z

dysfunkcji i śmierci neuronów w rejonach mózgu zaangażowanych w procesy poznawcze i regulację nastroju, takich jak: hipokamp, jądro migdałowe czy kora. W rejonach tych dochodzi do degeneracji synaps i neuronów, co jest powiązane z zewnątrzkomórkowym odkładaniem się β amyloidu ($A\beta$) i wewnątrzkomórkowym odkładaniem białek tau.

Neurochemiczne zaburzenia w AD obejmują redukcję neurotransmisji cholinergicznej, noradrenergicznej i serotonergicznej.

Choroba Alzheimer jest związana z neurodegeneracją wielu typów neuronów. Uszkodzenia układu cholinergicznego mają największy wpływ na podstawowe objawy AD, takie jak zaburzenia pamięci. Zahamowanie neurotransmisji noradrenergicznej nasila zachowania agresywne wywołane zwiększoną wrażliwością układu adrenergicznego (receptory adrenergiczne łatwo ulegają „up-regulacji” w warunkach deficytu neurotransmitera), a spadek poziomu serotoniny jest skorelowany z zaburzeniami poznawczymi i psychotycznymi.

Bardzo poważne zaburzenia snu dotyczą ponad 60% osób chorych na AD. U osób tych najczęściej występują zaburzenia oddychania w czasie snu (sleep-related breathing disorders, SRBD), nadmierna senność dzienna, bezsenność i zaburzenia zachowania w fazie snu charakteryzującej się szybkimi ruchami gałek ocznych (ang. REM sleep behavior disorder, RBD). Badania polisomnograficzne u większości osób chorych na chorobę Alzheimer wykazały zarówno niską efektywność, jak i krótki czas snu (średnio 5,63 h) (ROSE i współaut. 2011).

Na rozwój zaburzeń snu w AD wpływa: 1) występowanie pierwotnych zaburzeń snu poprzedzających pojawienie się procesów neurodegeneracyjnych, 2) pojawienie się zaburzeń snu związanych z wiekiem i przyjmowaniem leków, 3) neurodegeneracja ośrodków kontroli rytmu okołodobowego (SIEMIŃSKI 2017).

Należy pamiętać, że starzenie się osób zdrowych, u których nie występują objawy otępienia, również prowadzi do redukcji całkowitego czasu snu, jego wydajności, odsetka czasu spędzanego w fazie snu wolnofalowego i snu REM, natomiast nie zmienia się istotnie okres wybudzeń po rozpoczęciu snu (ang. wake after sleep onset, WASO). Całkowity czas snu skracają się o 10 min na każdą kolejną dekadę życia, a odsetek czasu snu wolnofalowego o 2% na każdą kolejną dekadę. Bardzo ciekawe badania prospective, obejmujące grupę ponad 2000 osób w wieku 65 lat wykazały, że po 10 latach obserwacji osoby, śpiące w ciągu doby krócej niż 6,5 h, były bardziej narażone na roz-

wój łagodnych zaburzeń poznawczych (OHAYON i współaut. 2004).

Skrócenie czasu snu sprzyja odkładaniu się A β w ośrodkowym układzie nerwowym. Stężenie A β w płynie mózgowo-rdzeniowym w ciągu dnia jest znacznie wyższe niż w nocy, a sen znacząco intensyfikuje usuwanie A β z przestrzeni zewnątrzkomórkowych OUN.

Białka tau, należące do białek MAP (ang. microtubule associated proteins), pełnią ważną rolę we wzroście aksonów, rozwoju polarności neuronów i utrzymaniu dynamiki mikrotubul, prawidłowo ufosforylowane są konieczne do optymalizacji szybkiego transportu aksonalnego, natomiast hiperfosforylowane polimeryzują i stają się głównym składnikiem sparowanych włókien helikalnych, z których tworzy się spletek neurofibrilarny skutecznie blokujący transport aksonalny. Splotki te występują w różnych schorzeniach neurodegeneracyjnych, również w chorobie Alzheimera.

Badania na zwierzętach wykazały, że skracanie snu lub przedłużone przebywanie w pełnym oświeceniu prowadzi do powstania splotków neurofibrilarnych białka tau.

Istotnym powodem rozwoju AD jest również stres oksydacyjny i zaburzenia funkcjonowania bariery krwi-mózg, a badania na zwierzętach wykazały, że deprawacja snu prowadzi do wzrostu wolnych rodników w OUN, między innymi poprzez zmniejszenie aktywności sirtuiny typu 3 – enzymu błony mitochondrialnej, wpływającego na wydajność procesów usuwania wolnych rodników oraz do spowolnienia wypłukiwania A β z OUN i osłabienia ekspresji transportera glukozy (GLUT1), powodującego deficyty energetyczne w mózgu (SIEMIŃSKI 2017).

IL-6 W CHOROBIE ALZHEIMERA

IL-6 jest zaangażowana w patogenezę AD z kilku powodów. Po pierwsze, AD towarzyszy ogólny wzrost ekspresji IL-6. Ekspresja IL-6 w mózgu wzrasta wraz z wiekiem. W mikrogleju od starszych myszy obserwowano wyższe poziomy IL-6 *ex vivo*, zarówno u zwierząt kontrolnych, jak i po podaniu LPS. U pacjentów z AD poziom IL-6 jest bardzo zwiększony wokół płytek amyloidowych i w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) (WOOD i współaut. 1993). Zwiększona ekspresja IL-6 wokół płytek poprzedza zmiany neuropatologiczne wskazując, że prawdopodobnie nie jest to zwykła konsekwencja neurodegeneracji. Na podstawie podwyższonego poziomu IL-6 u pacjentów z AD podjęto próby udowodnienia, że podwyższony poziom IL-6 w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym może służyć

jako biomarker dla AD (KAPLIN i współaut. 2009, WU i współaut. 2015). Jednak do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu potwierdzającego efektywność użycia IL-6 jako biomarkera AD. Inne dowody łączące IL-6 z AD pochodzą z transgenicznych modeli myszy. Myszy GFAP-IL-6 z nadekspresją IL-6 w mikrogleju wykazują neurodegenerację i upośledzenie funkcji poznawczych (HEYSER i współaut. 1997). Z drugiej strony, myszy NSE-IL-6, które wykazują nadekspresję IL-6 w interneuronach, nie wykazują patologii w populacjach neuronów ani nieprawidłowości behawioralnych, chociaż wykazują zwiększoną mikrogliozę, astrogliozę i zwiększone centralne wytwarzanie cytokin prozapalnych. Wyniki te podkreślają znaczenie źródła komórkowego produkcji IL-6, tj. neuron kontra głą, ale nie wyjaśniają molekularnego podłoża zaobserwowanych różnic (SPOOREN i współaut. 2011).

WPŁYW IL-6 NA A β I BIAŁKO TAU

W kilku badaniach podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmu molekularnego leżącego u podstaw powiązania IL-6 z AD. Badania *in vitro* wskazują przede wszystkim na szkodliwą rolę IL-6 w AD, opartą na wpływie tej cytokiny na A β i tau. IL-6-sIL-6R indukował w wyniku transsygnalizacji ekspresję białka prekursorowego amyloidu (APP), prekursora A β , w pierwotnych korowych neuronach szczura (RINGHEIM i współaut. 1998) i wpływał na przetwarzanie APP. Ponadto IL-6 wzmacnia uszkodzenie neuronów indukowane przez kwas N-metylo-D-asparaginy (NMDA) i A β , chociaż sama nie indukuje uszkodzenia neuronów oraz prowadzi do hiperfosforylacji tau w pierwotnych neuronach hipokampa szczura, poprzez zwiększenie poziomów koaktywatora p35, co prowadzi do zwiększonej aktywności kompleksu cdk5/p35, jednego z głównych kompleksów kinazy białkowej zaangażowanych w hiperfosforylację tau (QUINTANILLA i współaut. 2004, SPOOREN i współaut. 2011).

Przeciwnie wyniki uzyskano dla zwierząt z nadekspresją IL-6. Nadekspresja nie zmieniła przetwarzania APP *in vivo*, ale doprowadziła do aktywacji mikrogleju o fenotypie M2, co spowodowało fagocytozę A β i usuwanie płytek (CHAKRABARTY i współaut. 2010). Mikroglej internalizuje włóknisty A β , ale go nie degraduje. Chociaż komórki mikrogleju mają wysoką zawartość proteaz lizosomalnych, mają mniej kwaśne pH w lizosomach niż makrofagi, dlatego ich proteazy nie są w pełni aktywne, w przeciwieństwie do makrofagów. IL-6 prowadzi do zakwaszenia lizosomów, umożliwiając komórkom mikrogleju degradację fibrilarnego A β . Wyniki te suger-

rują, że IL-6 może wpływać na ostateczny wynik choroby poprzez wpływ na fenotyp mikrogleju. Astrocyty mogą również usuwać A β , ale obecnie nie ma badań nad wpływem IL-6 na ich zdolności fagocytarne (SPOOREN i współaut. 2011). Podsumowując, pomimo wyraźnego synergistycznego niekorzystnego efektu IL-6 i A β wykazanego *in vitro*, IL-6 przejawia korzystne działanie na wczesnym etapie procesu chorobowego, istotnie zwiększając usuwanie płytek starczych poprzez aktywację astrocytów i mikrogleju *in vivo*.

Streszczenie

Interleukina (IL)-6 charakteryzuje się szerokim, plejotropowym działaniem nie tylko na komórki układu odpornościowego, ale na szereg innych komórek, w tym komórki ośrodkowego układu nerwowego. Cytokina ta oddziałuje na komórki poprzez 2 rodzaje receptorów: mIL-6R α , transbłonowy receptor (droga klasyczna), oraz jego rozpuszczalną formę sIL-6R α (transsygnalizacja). Wywołwana przez IL-6 transsygnalizacja jest odpowiedzialna za neurodegenerację, podczas gdy klasyczna sygnalizacja pełni rolę regeneracyjną i protekcyjną w tkance nerwowej. Komórki mikrogleju przejawiają działanie prozapalne prawie wyłącznie w wyniku transsygnalizacji. IL-6 zwiększa popęd snu zgodnie z rytmem dobowym i sprawuje kontrolę nad wzorcem snu. Bardzo poważne zaburzenia snu dotyczą większości osób chorych na chorobę Alzheimera (AD) sprzyjając odkładaniu β amyloidu (A β). Badania *in vitro* wskazują na szkodliwą rolę transsygnalizacji IL-6-sIL-6R w AD opartą o zwiększanie A β i hiperfosforylację białka tau, a badania *in vivo* przeciwnie, wskazują, że IL-6 umożliwia komórkom mikrogleju degradację fibrylarnego A β .

LITERATURA

- ANDERSON G., KUBERA M., DUDA W., LASON W., BERK M., MAES M., 2013. *Increased IL-6 trans-signaling in depression: focus on the tryptophan catabolite pathway, melatonin and neuroprogression*. Pharmacol. Rep. 65, 1647-1654.
- CAMPBELL I. L., ERTA M., LIM S. L., FRAUSTO M., MAY U., ROSE-JOHN S., SCHELLER J., HIDALGO J., 2014. *Trans-signaling is a dominant mechanism for the pathogenic actions of interleukin-6 in the brain*. J. Neurosci. 34, 2503-2513.
- CHAKRABARTY P., JANSEN-WEST K., BECCARD A., CEBALLOS-DIAZ C., LEVITES Y., VERBEECK C., ZUBAIR A. C., DICKSON D., GOLDE T. E., DAS P., 2010. *Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses A β deposition in vivo: evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition*. FASEB J. 24, 548-559.
- COROMINAS H., ALEGRE C., NARVAEZ J., FERNANDEZ-CID C. M., TORRENTE-SEGARRA V., GOMEZ M. R., PAN F. M., MORLA R. M., MARTINEZ F. J. M., GOMEZ-CENTENO A., ARES L. L., MOLINA R. G., GONZALEZ-ALBO S., DALMAU-CAROLA J., PEREZ-GARCIA C., ALVAREZ C. B., ERCOLE L., TERRANCE M. A., 2019. *Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab ACT-AXIS study*. Medicine 98, doi: 10.1097/MD.00000000000015947.
- DE LAURENTIIS A., PISERA D., LASAGA M., DIAZ M., THEAS S., DUVILANSKI B., SEILICOVICH A., 2000. *Effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha on GABA release from mediobasal hypothalamus and posterior pituitary*. Neuroimmunomodulation 7, 77-83.
- DIMITROV S., LANGE T., BENEDICT C., NOWELL M. A., JONES S. A., SCHELLER J. S., ROSE-JOHN S., BORN J., 2006. *Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans*. FASEB J. 20, 2174-2176.
- HEYSEYER C. J., MASLIAH E., SAMIMI A., CAMPBELL I. L., GOLD L. H., 1997. *Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 94, 1500-1505.
- HOGAN D., MORROW J. D., SMITH E. M., OPP M. R., 2003. *Interleukin-6 alters sleep of rats*. J. Neuroimmunol. 137, 59-66.
- KAPLIN A., CARROL K. A., CHENG J., ALLIE R., LYKETSOS C. G., CALABRESI P., ROSENBERG P. B., 2009. *IL-6 release by LPS-stimulated peripheral blood mononuclear cells as a potential biomarker in Alzheimer's disease*. Int. Psychogeriatr. 21, 413-414.
- LI X. Z., BAI L. M., YANG Y. P., LUO W. F., HU W. D., CHEN J. P., MAO C. J., LIU C. F., 2009. *Effects of IL-6 secreted from astrocytes on the survival of dopaminergic neurons in lipopolysaccharide-induced inflammation*. Neurosci. Res. 65, 252-258.
- OHAYON M. M., CARSKADON M. A., GUILLEMINAULT C., VITIello M. V., 2004. *Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan*. Sleep. 27, 1255-1273.
- OYANEDEL C. N., KELEMEN E., SCHELLER J., BORN J., ROSE-JOHN S., 2015. *Peripheral and central blockade of interleukin-6 trans-signaling differentially affects sleep architecture*. Brain Behav. Immun. 50, 178-185.
- QUINTANILLA R. A., ORELLANA D. I., GONZALEZ-BILAUT C., MACCIONI R. B., 2004. *Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway*. Exp. Cell Res. 295, 245-257.
- RINGHEIM G. E., SZCZEPANIK A. M., PETKO W., BURGHIER K. L., ZHU S. Z., CHAO C. C., 1998. *Enhancement of beta-amyloid precursor protein transcription and expression by the soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 complex*. Mol. Brain Res. 55, 35-44.
- ROHLER N., ARINGER M., BOENTERT M., 2012. *Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue*. Ann. NY Acad. Sci. 1261, 88-96.
- ROSE K. M., BECK C., TSAI P. F., LIEM P. H., DAVILA D. G., KLEBAN M., GOONERATNE N. S., KAIRA G., RICHARDS K. C., 2011. *Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adult*. Sleep. 34, 779-786.
- ROTHAUG M., BECKER-PAULY C., ROSE-JOHN S., 2016. *The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue*. Biochim. Biophys. Acta 1863, 1218-1227.
- SIEMIŃSKI M., 2017. *Zaburzenia snu w chorobie Alzheimera*. Pol. Przegl. Neurol. 13, 173-185.
- SPOOREN A., KOLMUS K., LAUREYS G., CLINCKERS R., DE KEYSER J., HAEGEMAN G., GERLO S., 2011. *Interleukin-6, a mental cytokine*. Brain Res. Rev. 67, 157-183.
- TOWNES S. V., FURST D. E., THENKONDAR A., 2012. *The impact of tocilizumab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and interpretation*. Open Access Rheumatol. 9, 87-92.

- WOOD J. A., WOOD P. L., RYAN R., GRAFF-RADFORD N. R., PILAPIL C., ROBITAILLE Y., QUIRION R., 1993. *Cytokine indices in Alzheimer's temporal cortex: no changes in mature IL-1 beta or IL-1RA but increases in the associated acute phase proteins IL-6, alpha2 and C-reactive protein*. Brain Res. 629, 245-252.
- WU Y.-Y., HSU J.-L., CHENG I. H.-J., 2015. *Alterations of the neuroinflammatory markers IL-6 and TRAIL in Alzheimer's disease*. Dement. Geriatr. Cognit. Dis. Extra 5, 424-434.

KOSMOS Vol. 69, 3, 483–489, 2020

MARTA KUBERA, KATARZYNA CURZYTEK

Department of Experimental Neuroendocrinology, Maj Institute of Pharmacology PAS, 12 Smeżna Str., 31-343 Kraków, E-mail: kubera@if-pan.krakow.pl, curzytek@if-pan.krakow.pl

THE INFLUENCE OF INTERLEUKIN 6 ON SLEEP AND ALZHEIMER'S DISEASE

Summary

Interleukin (IL) -6 has a wide, pleiotropic effect not only on cells of the immune system but also on a number of other cells, including cells of the central nervous system. This cytokine acts on cells through 2 types of receptors: mIL-6Ra, transmembrane receptor (classic route), and its soluble form sIL-6Ra (trans-signaling). IL-6-induced trans-signaling is responsible for neurodegeneration, while classical signaling plays a regenerative and protective role in nervous tissue. Microglial cells are pro-inflammatory almost exclusively due to trans-signaling. IL-6 increases sleep drive according to the circadian rhythm and controls sleep pattern. Most people with Alzheimer's disease (AD) suffer from severe sleep disturbance, promoting amyloid β (A β) deposition. *In vitro* studies indicate a deleterious role for IL-6-sIL-6R trans-signaling in AD based on A β augmentation and tau protein hyperphosphorylation, while *in vivo* studies indicate that IL-6 allows microglial cells to degrade fibrillar A β .

Key words: Alzheimer's disease, interleukin 6, sleep, trans-signaling