

Received: 2014.06.24
Accepted: 2015.04.30
Published: 2015.07.27

Interleukina 10 w ośrodkowym układzie nerwowym*

The interleukin-10 in the central nervous system

Ewelina Kurowska, Irena Majkutewicz

Uniwersytet Gdański, Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka

Streszczenie

Cytokiny, a wśród nich także interleukina 10 (IL-10), są cząsteczkami sygnalizacyjnymi, za pośrednictwem których komórki komunikują się między sobą podczas proliferacji, różnicowania, migracji czy apoptozy. Mają także zdolność do indukowania, regulowania oraz hamowania stanu zapalnego. Wytwarzanie cytokin odbywa się przede wszystkim w pobudzonych komórkach układu odpornościowego na obwodzie, jednak w związku z upowszechniającą się koncepcją ośrodkowego układu nerwowego jako strefy immunologicznie wyspecjalizowanej, uważa się, że sygnalizacja cytokinowa jest jedną z komponentów, za pomocą których układ odpornościowy moduluje funkcjonowanie mózgu. IL-10 wykazuje właściwości przeciwzapalne, a odkąd wykazano ekspresję tej cytokiny w ośrodkowym układzie nerwowym, zaczęto badać jej możliwości terapeutyczne w kontekście chorób neurodegeneracyjnych, w których patogeniezie bierze udział reakcja zapalna. Badania prowadzone w ostatnich latach z wykorzystaniem kultur komórkowych oraz modeli zwierzęcych chorób neurodegeneracyjnych wykazały, że znaczenie IL-10 w ośrodkowym układzie nerwowym wykracza poza działanie przeciwzapalne tej cytokiny. Sugeruje się udział IL-10 w neuroprotekcji, neurogeniezie, regulacji reakcji stresowej oraz plastyczności synaptycznej hipokampa, leżącej u podstaw procesów uczenia się i pamięci.

Słowa kluczowe: interleukina 10 • cytokiny w OUN • cytokiny przeciwzapalne • neurogenieza • neuroprotekcja

Summary

Cytokines, including interleukin-10 (IL-10), are cell signaling molecules taking part in cell-to-cell communication, cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis. Cytokines also have the ability to induce, regulate, and inhibit inflammation. Cytokines are produced mainly by activated peripheral immune cells, but due to dissemination of the concept of the central nervous system as an immunologically specialized zone, it is considered that cytokine signaling is one of the components of the immune system which can modulate brain functioning. IL-10 shows immunosuppressive properties, and since expression of this cytokine has been shown in the central nervous system, researchers have started to investigate the therapeutic possibilities of IL-10 action in the context of neurodegenerative diseases, which may involve neuroinflammation in their pathogenesis. Recent studies using cell cultures or animal models of neurodegenerative disorders have shown that the importance of IL-10 in the central nervous system goes beyond the anti-inflammatory activity of this cytokine. Involvement of IL-10 in neuroprotection, neurogenesis, regulation of the stress response and hippocampal synaptic plasticity connected with learning and memory is suggested.

Key words: interleukin-10 • cytokines in the CNS • anti-inflammatory cytokines • neurogenesis • neuroprotection

*Praca została przygotowana do publikacji dzięki finansowaniu ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji numer DEC-2013/09/D/NZ4/01658.



Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1162990
Word count:	1930
Tables:	–
Figures:	1
References:	52

Adres autorki: dr Irena Majkutewicz, Uniwersytet Gdański, Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, ul. Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk; e-mail: irena.majkutewicz@biol.ug.edu.pl

WSTĘP

Cytokiny stanowią dużą rodzinę białkowych cząsteczek sygnalizacyjnych, odpowiedzialnych za komunikację międzykomórkową w takich procesach jak: proliferacja, różnicowanie, apoptoza czy recyrkulacja komórek. Są głównym narzędziem układu odpornościowego w powstawaniu i regulacji reakcji zapalnych. Zgodnie z podziałem cytokin ze względu na różnice strukturalne, proponowanym przez Gołębia i Jakóbisiaka, rodzina IL-10 wraz z interferonami należy do cytokin typu II, typ I stanowią hematopoetyny, dodatkowo wyróżniono także chemokiny oraz nadrodzinę czynników martwicy nowotworów (TNF). W pracach często pojawiają się określenia „cytokiny prozapalne” oraz „cytokiny przeciwzapalne” - zbiorczo grupujące cytokiny indukujące lub hamujące stan zapalny. Do cytokin prozapalnych należą m.in.: interleukina 1 (IL-1), interferon gamma (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów typu alfa (tumor necrosis factor alfa, TNF- α), zaś interleukiny: 10 (IL-10), 4 (IL-4) i 13 (IL-13) są cytokinami przeciwzapalnymi.

Interleukinę 10 (IL-10) odkryto i sklonowano w 1989 r., opisując ją jako czynnik hamujący syntezę cytokin (cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF), ponieważ zaobserwowano, że wydzielana przez limfocyty T pomocnicze (Th2) blokuje syntezę interferonu-gamma (IFN- γ) [11]. Dalsze badania pozwoliły ustalić, że limfocyty B i makrofagi również wytwarzają IL-10, a jej działanie jest przede wszystkim immunosupresyjne [30]. Mechanizm tego oddziaływania polega na uruchomieniu wewnątrzkomórkowej kaskady przekazywania sygnałów po związaniu cytokiny z receptorem na powierzchni błony komórkowej. Receptor dla IL-10, jak większość receptorów cytokin, przekazuje sygnał za pomocą ścieżki sygnałowej JAK/STAT lub pośrednio przez ścieżkę MAPK [7,24]. Kinazy JAK są związane z receptorem cytokiny, natomiast białka STAT występują w cytoplazmie jako monomery. Przyłączenie IL-10 do receptora powoduje fosforylację kinaz JAK. Aktywne kinazy fosforylują reszty tyrozynowe na części cytoplazmatyczne receptora cytokin. Umożliwia to przyłączenie się w to miejsce białka STAT i jego fosforylację, co inicjuje tworzenie się dimerów białek STAT. Dimery te przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie regulują ekspresję genów, m.in. związanych z wytwarzaniem cytokin prozapalnych. Alternatywnym mechanizmem działania przeciwzapalnego IL-10 jest indukowanie ekspresji oksygenazy hemowej przez szlak zależny od kinazy białkowej p38 (należącej do grupy kinaz MAPK,

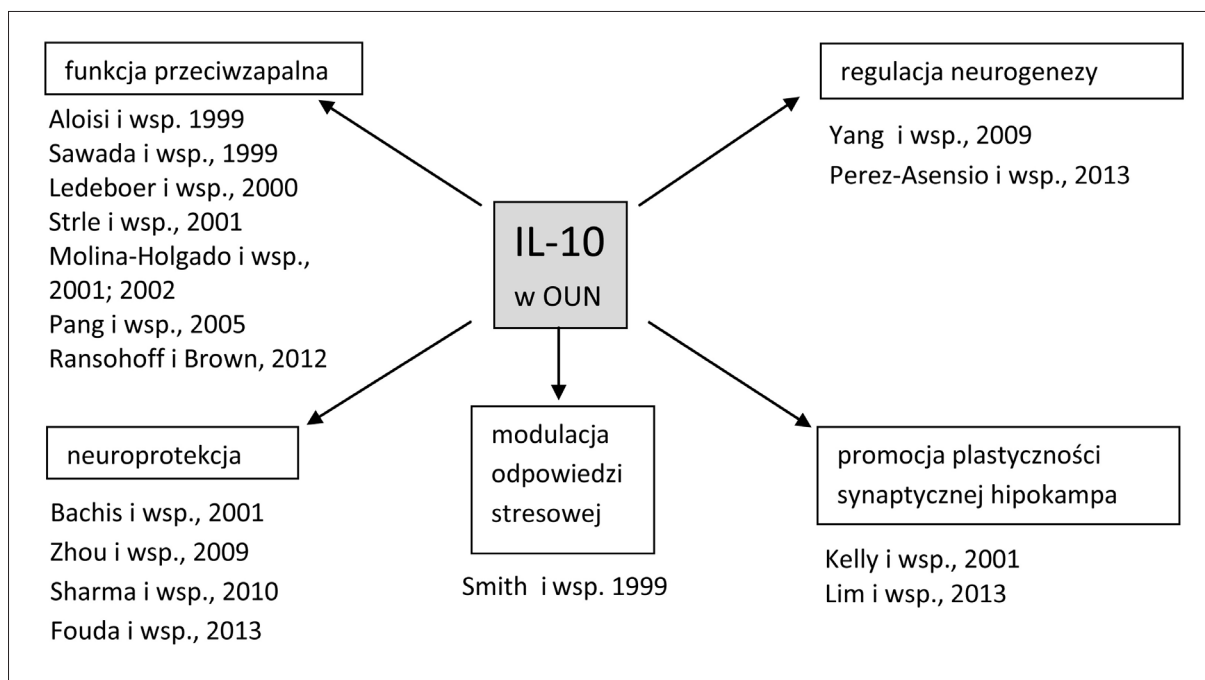
miogen-activated protein kinase) [24]. Oksygenaza hemowa jest pierwszym enzymem na szlaku degradacji hemu. Produktami reakcji rozkładu hemu są biliwerdyna, jon Fe^{2+} i tlenek węgla, który wykazuje działanie przeciwzapalne (hamuje ekspresję cytokin prozapalnych) również poprzez szlak MAPK p38 [32].

OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY (OUN) - STREFA IMMUNOLOGICZNIE UPRIWILEJOWANA?

Koncepcja ośrodkowego układu nerwowego jako regionu o specyficznym mikrośrodoisku, odgraniczony od reszty organizmu, pojawiła się pod koniec XIX w., a dalsze badania określiły OUN jako strefę immunologicznie uprzywilejowaną [46]. Jedne z pierwszych badań dotyczących odpowiedzi odpornościowej w OUN wykazały, że wprowadzenie antygenów (np. lizatów bakteryjnych lub wirusów) do tkanki ośrodkowego układu nerwowego metodą mikroiniekcji, nie wywołuje swoistej odpowiedzi immunologicznej, natomiast immunizacja obwodowa prowadzi do powstania szybkiej reakcji odpornościowej w obrębie „zmagazynowanych” uprzednio antygenów w ośrodkowym układzie nerwowym [9,10,35]. Brak mechanizmów swoistej odpowiedzi immunologicznej w mózgowiu i rdzeniu kręgowym wydają się uzasadniać dwa argumenty:

- 1) konieczność ochrony delikatnych i nieregenerujących się komórek (neuronów i oligodendrocytów) przed skutkami silnych reakcji zapalnych,
- 2) pojawiające się w ośrodkowym układzie nerwowym patogeny zwykle pochodzą z krążenia obwodowego, gdzie najczęściej została już przeciw nim wystosowana swoista odpowiedź odpornościowa, przez co wyposażenie OUN w możliwość wygenerowania *de novo* takiej odpowiedzi jest zbędne [38].

Ważną składową immunologicznej izolacji OUN jest bariera krew-mózg (blood-brain barrier, BBB) tworzoną przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych mózgu, błony podstawne, astrocyty oraz perycyty [44]. Zadaniem bariery krew-mózg jest zapewnienie precyzyjnie zrównoważonego biochemicznie środowiska ośrodkowego układu nerwowego w celu zoptymalizowania funkcjonowania komórek nerwowych. Związany jest z tym również udział BBB w hamowaniu ośrodkowych procesów zapalnych, który wyraża się przez niemal całkowitą nieprzepuszczal-



Ryc. 1. Ośrodkowe działanie interleukiny 10

ność dla białek osocza oraz komórek odpornościowych [47]. Oprócz obecności bariery krew-mózg za wyciszenie i wyizolowanie nieswoistych mechanizmów odpornościowych odpowiada brak komórek dendrytycznych prezentujących antygen oraz relatywnie przeciwzapalne środowisko ośrodkowego układu nerwowego [38].

Warto podkreślić, że w ostatnich latach OUN jest częściej określany jako strefa immunologicznie wyspecjalizowana, nie zaś uprzywilejowana, ponieważ okazuje się, że obecność immunogenów w ośrodkowym układzie nerwowym wywołuje odpowiedź odpornościową - choć opóźnioną i precyzyjniej regulowaną w stosunku do procesów immunologicznych zachodzących na obwodzie [18]. Wyniki badań wskazują na wzajemne powiązania między ośrodkowym układem nerwowym i układem odpornościowym, m.in. przez wpływ hormonów na odpowiedź immunologiczną czy modulowanie funkcjonowania mózgu za pośrednictwem cytokin [21,49,51].

OBECNOŚĆ CYTOKIN W MÓZGU

Cytokiny powstają przede wszystkim w pobudzonych komórkach układu odpornościowego, jednak przeprowadzone w ostatnich latach doświadczenia wykazały, że cytokiny mogą być wytwarzane w ośrodkowym układzie nerwowym przez neurony i komórki glejowe. Dowiedzono też, że zarówno bodźce ośrodkowe (np. stres psychosocjalny, obecność neurotoksycznych cząsteczek, takich jak amyloid-beta), jak i obwodowe (np. infekcja, zawał mięśnia sercowego), inicjują syntezę i uwalnianie cytokin przez komórki ośrodkowego układu nerwowego [14,27,28,37,48]. Ponadto przypuszcza się, że oprócz cytokin powstających miejscowo, także wytwarzane na

obwodzie mają wpływ na neurony mózgowia, mimo prawidłowo funkcjonującej bariery krew-mózg. Nie poznano jeszcze dokładnie mechanizmu tego typu oddziaływań, jednak do postulowanych rozwiązań należą: transport przez miejsca pozbawione bariery krew-mózg lub krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, transport ułatwiony przez barierę krew-mózg oraz sygnalizacja cytokinowa z obwodu za pośrednictwem aferentnych włókien układu autonomicznego, np. nerwu błędnego [5,6,12,17,20,45].

Interleukina 10 jest wydzielana w OUN przede wszystkim przez aktywowany antygenami lub cytokinami mikroglej [25,40]. Innym źródłem IL-10 w OUN są astrocyty - w badaniach z wykorzystaniem kultur komórkowych, w astrocytach wykazano obecność mRNA interleukiny 10 oraz jej receptorów. Natomiast dodanie lipopolisacharydu bakteryjnego doprowadziło do aktywacji astrocytów i sekrecji interleukiny 10 [28]. W zwierzęcym modelu udaru niedokrwiennego, wykazano ekspresję IL-10 w neuronach, astrocytach, mikrogleju i komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych mózgu [13,41].

OŚRODKOWE DZIAŁANIE IL-10

Znaczenie interleukiny 10 w ośrodkowym układzie nerwowym wykracza poza powszechnie znane, przeciwzapalne działanie tej cytokiny. Wyniki wielu badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują na udział IL-10 m.in. w regulacji neurogenezy, neuroprotekcji czy modulowaniu procesów pamięciowych przez wpływ na procesy plastyczności synaptycznej w hipokampie (ryc. 1).

Jak wcześniej wspomniano, ośrodkowy układ nerwowy to obszar immunologicznie wyspecjalizowany, a IL-10 jest



jednym z głównych elementów profilaktycznie przeciwzapalnego środowiska OUN. Duże miejscowe stężenia cytokin przeciwzapalnych - przede wszystkim interleukiny 10 i transformującego czynnika wzrostu beta (transforming growth factor beta, TGF- β) - wpływają hamująco na syntezę mediatorów zapalenia, np. IL-1 β , TNF- α czy tlenu azotu [1,23,38]. Wykazano również, że wytwarzanie IL-10 w ośrodkowym układzie nerwowym oddziałuje supresyjnie na ekspresję i aktywację receptorów dla tychże mediatorów [38,43]. Badania modelowe uszkodzeń mózgowia przeprowadzane *in vitro* i *in vivo* wykazały, iż podawanie IL-10 hamuje: morfologiczne zmiany towarzyszące aktywacji gleju, wytwarzanie cytokin prozapalnych, aktywność enzymów uczestniczących w wytwarzaniu mediatorów stanu zapalnego i wolnych rodników tlenowych [4,29,33,39]. Smith i wsp. zwracają uwagę na zaangażowanie IL-10 w regulacji aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, wykazując jej wydzielanie w podwzgórzu i przysadce oraz wpływ na zwiększenie sekrecji, odpowiednio kortykoliberyny i kortykotropiny, co również może się przyczyniać do nasilenia odpowiedzi przeciwzapalnej [42].

Z właściwościami przeciwzapalnymi IL-10 jest pośrednio związana jej rola w promowaniu procesów plastycznych będących neuronalnym podłożem uczenia się i pamięci. Yirmiya i Goshen przytoczyli wiele badań dotyczących wpływu cytokin na plastyczność, uczenie się czy zapamiętywanie, należy jednak podkreślić, iż większość tych prac dotyczyła wpływu cytokin prozapalnych na wyżej wymienione procesy [51]. Wykazano, że prozapalna interleukina 1-beta (IL-1 β) oddziałuje hamująco na długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long term potentiation, LTP), zjawisko związane z plastycznością synaptyczną będące biochemicznym podłożem pamięci [22]. Przypuszcza się, że odpowiada za to zdolność IL-1 β do zwiększenia wytwarzania i akumulacji reaktywnych form tlenu oraz aktywności kinazy indukowanej stresem JNK (*c-Jun* N-terminal kinase), co może prowadzić do nieprawidłowego funkcjonowania komórek oraz ich apoptozy [22,34]. Doświadczenia zespołu Kelly pozwoliły wykazać, że interleukina 10 może blokować, a nawet odwrócić opisane wcześniej niekorzystne działanie IL-1 β , m.in. przyczyniając się do obniżenia ekspresji błonowego receptora IL-1R1 dla interleukiny 1 [22]. Skutkiem działania IL-10 w hipokampie może być więc odhamowanie LTP i ułatwienie tworzenia nowych śladów pamięciowych. Badania nad udziałem cytokin w procesach uczenia się i zapamiętywania, zależnych od hipokampa, dowiodły, uzupełniając wcześniejsze poglądy, iż interleukina 1 (IL-1) determinuje prawidłowy przebieg tych procesów, o ile występuje w niskich, fizjologicznych stężeniach [2,15,16]. Lim i współpracownicy badali *in vitro* mechanizm oddziaływań nieaktywnego mikrogleju (symulując warunki fizjologiczne) na inną postać plastyczności - powstawanie nowych synaps na neuronach hipokampa [26]. Stwierdzono, że bezpośredni kontakt mikrogleju z neuronami prowadzi do „pruningu”, zjawiska mającego na celu redukcję liczby synaps w celu pozostawienia najbardziej wydajnych konfiguracji synaptycznych. Okazuje się jednak, że mikroglej w stanie

spoczynkowym indukuje tworzenie się nowych synaps, co pozwala przypuszczać, że stymulacja formowania się synaps zachodzi za pośrednictwem substancji wytwarzanych przez mikroglej. Wykazano pozytywny wpływ interleukiny 10 i interakcji tej cytokiny z receptorami IL-10R α na tworzenie nowych synaps w hipokampie [26].

Omówione mechanizmy plastyczności synaptycznej nie są jedynymi, mającymi wpływ na zdolności poznawcze. Neurogeneza jest procesem powstawania i różnicowania nowych neuronów, odbywa się również w dojrzałym mózgu, choć jest ograniczona do dwóch stref, w których wykryto obecność neuronalnych komórek macierzystych (neural stem cells, NSCs): (1) strefy podkomorowej (subventricular zone, SVZ) komór bocznnych oraz (2) strefy podziarnistej (subgranular zone, SGZ) zakrętu zębatego hipokampa [8]. Neurogeneza postnatalna wiąże się ze zwiększeniem efektywności uczenia się, zapamiętywania oraz możliwością, przynajmniej częściowego, odwrócenia skutków uszkodzeń tkanki mózgowej [8,51]. Perez-Asensio wraz ze wsp. opisali interleukinę 10 jako czynnik modulujący procesy proliferacji oraz różnicowania się neuronalnych komórek macierzystych w dorosłym mózgu [36]. Na podstawie badań tkanki mózgowej szczurów i myszy oraz kultur komórkowych zawierających neuronalne komórki macierzyste SVZ wykazano zwiększoną aktywność IL-10 w obecności nieodróżnicowanych NSCs. Autorzy wykazali, że obecność interleukiny 10 prowadzi do akumulacji komórek macierzystych, co powoduje jednak redukcję procesów różnicowania się tych komórek, a dopiero obniżenie stężenia IL-10 intensyfikuje przemianę NSCs w komórki docelowe [36]. Autorzy zasugerowali, że interleukina 10 działa jak czynnik wzrostu na komórki prekursorowe strefy podkomorowej. Yang i wsp., przeprowadzając badania z wykorzystaniem neuronalnych komórek macierzystych na zwierzęcym modelu stwardnienia rozsianego, czyli eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE), wykazali, że wytwarzana przez NSCs interleukina 10 indukuje również różnicowanie komórek macierzystych, przede wszystkim w oligodendrocyty i neurony oraz promuje ponowną mielinizację aksonów [50]. Rola interleukiny 10 nie ogranicza się jednak do wpływu na powstawanie i różnicowanie komórek w OUN, ale również na ich przeżywalność. Fouda i wsp. dowiedli, iż po wywołaniu eksperymentalnego udaru niedokrwiennego u szczurów, ekspresja interleukiny 10 jest wyższa w stosunku do grupy kontrolnej, zarówno po stronie uszkodzenia, jak i kontralateralnie [13]. Można zatem przypuszczać, że IL-10 wykazuje charakter neuroprotektynowy oraz bierze udział w procesach plastyczności pouszkodzeniowej. Badania *in vitro* przeprowadzone przez Zhou i wsp. wskazują na właściwości troficzne IL-10 w stosunku do neuronów, mające charakter ochrony neuronów przed efektem ekscytotoksycznym [52]. Kwas glutaminowy jest głównym pobudzającym neuroprzekaznikiem w OUN. Do najważniejszych struktur glutaminergicznych należy kora mózgowa i hipokamp, a więc struktury będące neuronalnym podłożem, m.in. procesów

poznawczych i integracji czuciowo-ruchowej [31]. Kwas glutaminowy, oprócz roli mediatora synaptycznego, pełni również istotną rolę w procesach plastyczności neuronalnej. Pobudzenie jonotropowych receptorów glutaminergicznych NMDA powoduje napływ jonów wapnia do komórki nerwowej, aktywację kinaz białkowych i kalmoduliny, które pobudzają czynniki transkrypcyjne regulujące ekspresję genów związanych m.in. z aktywnością receptorów glutaminergicznych. Te procesy są związane z omówionym zjawiskiem LTP [22]. Nadmierne wydzielanie kwasu glutaminowego może prowadzić jednak do efektu neurotoksycznego [52]. W mechanizm ten są zaangażowane również receptory NMDA i jony wapnia. W przypadku nadmiernego napływu jonów do komórki nerwowej może następować aktywacja wielu enzymów (fosfolipaz, endonukleaz i proteaz), a także uszkodzenie mitochondriów, co prowadzi do apoptozy. Proces może zostać zahamowany dzięki oddziaływaniu IL-10 na neurony. Aktywacja receptorów dla IL-10 inicjuje wytwarzanie

nie białek blokujących sygnalizację w procesie apoptozy. Okazuje się, że mechanizm tych oddziaływań jest inny niż w przypadku opisanych wyżej właściwości przeciwzapalnych tej cytokiny, przede wszystkim dlatego, że dochodzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego PI3K-AKT, który inicjuje szlak NF- κ B. W jądrze komórkowym białka NF- κ B funkcjonują jako regulatory transkrypcji, stymulując ekspresję białek zapobiegających apoptozie. Stanowi to dowód na korzystne, sprzyjające przeżywaniu komórek nerwowych działanie interleukiny 10 [3,41,52].

Podsumowując, z przedstawionych publikacji wynika, że rola IL-10 wykracza znacznie poza powszechnie opisywaną rolę tej cytokiny w hamowaniu reakcji zapalnej. Wytwarzana przez różne komórki ośrodkowego układu nerwowego reguluje procesy plastyczności synaptycznej związanej z uczeniem się i pamięcią, neurogenezę i przeżywalność neuronów oraz sugeruje się jej udział w procesach plastyczności pouszkodzeniowej.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aloisi F., De Simone R., Columba-Cabezas S., Levi G.: Opposite effects of interferon-gamma and prostaglandin E2 on tumor necrosis factor and interleukin-10 production in microglia: a regulatory loop controlling microglia pro- and anti-inflammatory activities. *J. Neurosci. Res.*, 1999, 56: 571-580
- [2] Avital A., Goshen I., Kamsler A., Segal M., Iverfeldt K., Richter-Levin G., Yirmiya R.: Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*, 2003, 13: 826-834
- [3] Bachis A., Colangelo A.M., Vicini S., Doe P.P., De Bernardi M.A., Brooker G., Mochetti I.: Interleukin-10 prevents glutamate-mediated cerebellar granule cell death by blocking caspase-3-like activity. *J. Neurosci.*, 2001, 21: 3104-3112
- [4] Balasingam V., Yong V.W.: Attenuation of astroglial reactivity by interleukin-10. *J. Neurosci.*, 1996, 16: 2945-2955
- [5] Banks W.A., Kastin A.J., Broadwell R.D.: Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*, 1995, 2: 241-248
- [6] Bluthé R.M., Michaud B., Kelley K.W., Dantzer R.: Vagotomy blocks behavioural effects of interleukin-1 injected via the intraperitoneal route but not via other systemic routes. *Neuroreport*, 1996, 7: 2823-2827
- [7] Briscoe J., Guschin D., Rogers N.C., Watling D., Müller M., Horn F., Heinrich P., Stark G.R., Kerr I.M.: JAKs, STATs and signal transduction in response to the interferons and other cytokines. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1996, 351: 167-171
- [8] Butti E., Cusimano M., Bacigaluppi M., Martino G.: Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front. Neurosci.*, 2014, 8: 92
- [9] Byrnes A.P., MacLaren R.E., Charlton H.M.: Immunological instability of persistent adenovirus vectors in the brain: peripheral exposure to vector leads to renewed inflammation, reduced gene expression, and demyelination. *J. Neurosci.*, 1996, 16: 3045-3055
- [10] Carson M.J., Doose J.M., Melchior B., Schmid C.D., Ploix C.C.: CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol. Rev.*, 2006, 213: 48-65
- [11] Fiorentino D.F., Bond M.W., Mosmann T.R.: Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J. Exp. Med.*, 1989, 170: 2081-2095
- [12] Fleshner M., Goehler L.E., Hermann J., Relton J.K., Maier S.F., Watkins L.R.: Interleukin-1 β induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. *Brain Res. Bull.*, 1995, 37: 605-610
- [13] Fouda A.Y., Kozak A., Alhusban A., Switzer J.A., Fagan S.C.: Anti-inflammatory IL-10 is upregulated in both hemispheres after experimental ischemic stroke: hypertension blunts the response. *Exp. Transl. Stroke Med.*, 2013, 5: 12
- [14] Francis J., Zhang Z.H., Weiss R.M., Felder R.B.: Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, 287: H791-H797
- [15] Goshen I., Avital A., Kreisel T., Licht T., Segal M., Yirmiya R.: Environmental enrichment restores memory functioning in mice with impaired IL-1 signaling via reinstatement of long-term potentiation and spine size enlargement. *J. Neurosci.*, 2009, 29: 3395-3403
- [16] Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H., Renbaum P., Zalzstein Y., Ben-Hur T., Levy-Lahad E., Yirmiya R.: A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32: 1106-1115
- [17] Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J.: Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J. Neuroimmunol.*, 1993, 47: 169-176
- [18] Holman D.W., Klein R.S., Ransohoff R.M.: The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011, 1812: 220-230
- [19] Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y.: Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 β expression in the brain and activates HPA axis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000, 279: R141-R147
- [20] Johnston G.R., Webster N.R.: Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *Br. J. Anaesth.*, 2009, 102: 453-462
- [21] Kamimura D., Yamada M., Harada M., Sabharwal L., Meng J., Bando H., Ogura H., Atsumi T., Arima Y., Murakami M.: The gateway theory: bridging neural and immune interactions in the CNS. *Front. Neurosci.*, 2013, 7: 204
- [22] Kelly A., Lynch A., Vereker E., Nolan Y., Queenan P., Whittaker E., O'Neill L.A., Lynch M.A.: The anti-inflammatory cytokine, inter-



- leukin (IL)-10, blocks the inhibitory effect of IL-1 β on long term potentiation. A role for JNK. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276: 45564-45572
- [23] Ledebor A., Brevé J.J., Poole S., Tilders F.J., Van Dam A.M.: Interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor- β differentially regulate lipopolysaccharide-induced production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide in co-cultures of rat astroglial and microglial cells. *Glia*, 2000, 30: 134-142
- [24] Lee T.S., Chau L.Y.: Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice. *Nat. Med.*, 2002, 8: 240-246
- [25] Lee Y.B., Nagai A., Kim S.U.: Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J. Neurosci. Res.*, 2002, 69: 94-103
- [26] Lim S.H., Park E., You B., Jung Y., Park A.R., Park S.G., Lee J.R.: Neuronal synapse formation induced by microglia and interleukin 10. *PLoS One*, 2013, 8: e81218
- [27] McCusker R.H., Kelley K.W.: Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J. Exp. Biol.*, 2013, 216: 84-98
- [28] Mizuno T., Sawada M., Marunouchi T., Suzumura A.: Production of interleukin-10 by mouse glial cells in culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 205: 1907-1915
- [29] Molina-Holgado E., Vela J.M., Arévalo-Martín A., Guaza C.: LPS/IFN- γ cytotoxicity in oligodendroglial cells: role of nitric oxide and protection by the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 13: 493-502
- [30] Moore K.W., Vieira P., Fiorentino D.F., Trounstein M.L., Khan T.A., Mosmann T.R.: Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, 1990, 248: 1230-1234
- [31] Niciu M.J., Kelmendi B., Sanacora G.: Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100: 656-664
- [32] Otterbein L.E., Bach F.H., Alam J., Soares M., Tao Lu H., Wysk M., Davis R.J., Flavell R.A., Choi A.M.: Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat. Med.*, 2000, 6: 422-428
- [33] Pang Y., Rodts-Palenik S., Cai Z., Bennett W.A., Rhodes P.G.: Suppression of glial activation is involved in the protection of IL-10 on maternal *E. coli* induced neonatal white matter injury. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 2005, 157: 141-149
- [34] Park D.S., Stefanis L., Yan C.Y., Farinelli S.E., Greene L.A.: Ordering the cell death pathway. Differential effects of BCL2, an interleukin-1-converting enzyme family protease inhibitor, and other survival agents on JNK activation in serum/nerve growth factor-deprived PC12 cells. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271: 21898-21905
- [35] Penn I.: Immunologically privileged brain sites. *JAMA*, 1972, 221: 1412
- [36] Perez-Asensio F.J., Perpiñá U., Planas A.M., Pozas E.: Interleukin-10 regulates progenitor differentiation and modulates neurogenesis in adult brain. *J. Cell Sci.*, 2013, 126: 4208-4219
- [37] Piser T.M.: Linking the cytokine and neurocircuitry hypotheses of depression: a translational framework for discovery and development of novel anti-depressants. *Brain Behav. Immun.*, 2010, 24: 515-524
- [38] Ransohoff R.M., Brown M.A.: Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.*, 2012, 122: 1164-1171
- [39] Sawada M., Suzumura A., Hosoya H., Marunouchi T., Nagatsu T.: Interleukin-10 inhibits both production of cytokines and expression of cytokine receptors in microglia. *J. Neurochem.*, 1999, 72: 1466-1471
- [40] Seo D.R., Kim K.Y., Lee Y.B.: Interleukin-10 expression in lipopolysaccharide-activated microglia is mediated by extracellular ATP in an autocrine fashion. *Neuroreport*, 2004, 15: 1157-1161
- [41] Sharma S., Yang B., Xi X., Grotta J.C., Aronowski J., Savitz S.I.: IL-10 directly protects cortical neurons by activating PI-3 kinase and STAT-3 pathways. *Brain Res.*, 2011, 1373: 189-194
- [42] Smith E.M., Cadet P., Stefano G.B., Opp M.R., Hughes T.K.Jr.: IL-10 as a mediator in the HPA axis and brain. *J. Neuroimmunol.*, 1999, 100: 140-148
- [43] Strle K., Zhou J.H., Shen W.H., Broussard S.R., Johnson R.W., Freund G.G., Dantzer R., Kelley K.W.: Interleukin-10 in the brain. *Crit. Rev. Immunol.*, 2001, 21: 427-449
- [44] Takeshita Y., Ransohoff R.M.: Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier: chemokine regulation and *in vitro* models. *Immunol. Rev.*, 2012, 248: 228-239
- [45] Tracey K.J.: The inflammatory reflex. *Nature*, 2002, 420: 853-859
- [46] Wilson E.H., Weninger W., Hunter C.A.: Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J. Clin. Invest.*, 2010, 120: 1368-1379
- [47] Wong A.D., Ye M., Levy A.F., Rothstein J.D., Bergles D.E., Searson P.C.: The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Front. Neuroeng.*, 2013, 6: 7
- [48] Wong M.L., Bongiorno P.B., Rettori V., McCann S.M., Licinio J.: Interleukin (IL) 1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: pathophysiological implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94: 227-232
- [49] Wrona D.: Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J. Neuroimmunol.*, 2006, 172: 38-58
- [50] Yang J., Jiang Z., Fitzgerald D.C., Ma C., Yu S., Li H., Zhao Z., Li Y., Ciric B., Curtis M., Rostami A., Zhang G.X.: Adult neural stem cells expressing IL-10 confer potent immunomodulation and remyelination in experimental autoimmune encephalitis. *J. Clin. Invest.*, 2009, 119: 3678-3691
- [51] Yirmiya R., Goshen I.: Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.*, 2011, 25: 181-213
- [52] Zhou Z., Peng X., Insolera R., Fink D.J., Mata M.: Interleukin-10 provides direct trophic support to neurons. *J. Neurochem.*, 2009, 110: 1617-1627

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.