



Interleukina-6 – jej funkcje, wpływ na zaburzenia nastroju i inne procesy chorobowe

Interleukin-6 – its functions and the effect on mood disorders and other disease processes

ANNA RYŚ¹, ANNA MIODEK¹, PAWEŁ SZEMRAJ¹, JANUSZ SZEMRAJ², JÓZEF KOCUR³

- Z: 1. Specjalistycznego Psychiatrycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej – Szpitala im. J. Babińskiego w Łodzi
2. Katedry Biochemii Medycznej, Zakładu Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
3. Zakładu Psychopatologii i Psychologii Klinicznej Uniwersytetu Łódzkiego, Zakładu Rehabilitacji Psychospołecznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Celem tej pracy jest przedstawienie głównych funkcji interleukiny-6 (IL-6) – jej udziału w odpowiedzi immunologicznej, reakcji zapalnej, zaburzeniach nastroju oraz innych procesach chorobowych.

Poglądy. W ostatnich latach XX wieku postęp w dziedzinie psychoimmunologii oraz psychoendokrynologii umożliwił nowe spojrzenie na IL-6 jako cytokiny o centralnym znaczeniu wśród czynników regulujących mechanizmy obronne. W licznych badaniach pojawiły się dowody na to, że IL-6 odgrywa istotną rolę w patofizjologii licznych procesów chorobowych oraz zaburzeń nastroju.

Wnioski. Interleukina-6 jest ważnym ogniwem rozwoju reakcji zapalnej i odpowiedzi immunologicznej, ponieważ bierze udział w uruchomieniu mechanizmów kontrolujących te reakcje. IL-6 wzmacnia syntezę swoistych przeciwciał przez limfocyty B, indukuje różnicowanie komórek w kierunku limfocytów cytotoksycznych oraz hamuje proliferację niektórych komórek nowotworowych. Nawet 100-krotnie podwyższony poziom IL-6 obserwuje się w stanach zapalnych, nowotworach. Poziom IL-6 wzrasta także w zaburzeniach depresyjnych, co wiąże się ze zwiększoną aktywnością osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, w wyniku czego zwiększa się stężenie glukokortykosteroidów, nasilając objawy charakterystyczne dla zaburzeń depresyjnych.

SUMMARY

Objectives. To present the main functions of interleukin-6 (IL-6) – its role in the immunological response, inflammatory reaction, mood disturbances, and other disease processes.

Review. The advancement in psychoimmunology and psychoendocrinology in the late 20th century fostered a new understanding of IL-6 as one of the key cytokines regulating defense mechanisms. Numerous studies evidenced the important role of IL-6 in the pathophysiology of many disease processes and mood disorders.

Conclusions. Since IL-6 is involved in activation of the mechanisms that control the inflammatory reaction and immunological response, it constitutes an important link in their development. The IL-6 enhances the synthesis of specific antibodies by B lymphocytes, induces differentiation of cells towards cytotoxic lymphocytes, and suppresses proliferation of some neoplastic cells. An even hundredfold increment in the IL-6 level can be seen in inflammatory states and tumors. The IL-6 level is increased also in depressive disorders due to the enhanced activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In consequence there is a rise in the concentration of glucocorticosteroids, leading to an exacerbation of symptoms typical of depressive disorders.

Słowa kluczowe: interleukina-6 / zaburzenia nastroju / oś podwzgórze–przysadka–nadnercza

Key words: interleukin-6 / mood disorders / hypothalamic-pituitary-adrenal axis

IL-6 jest cytokiną prozapalną regulującą funkcjonowanie układu immunologicznego, wzrost różnicowanie komórek oraz wpływającą na masę ciała. Powstaje w centralnym układzie nerwowym, przede wszystkim podwzgórze, wydzielana jest przede wszystkim przez monocyty i makrofagi, ale także przez fibroblasty, komórki śródbłonka, limfocyty T i B, keratynocyty, chondrocyty i komórki owodni, a głównym czynnikiem indukującym jej wytwarzanie jest interleukina-1 (IL-1), także interferony, czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), lipopolisacharydy (LPS) i wirusy. IL-6 hamuje zwrótnie wydzielanie TNF- α i IL-1. Indukuje ona także uwalnianie antagonisty receptora dla IL-1 (IL-1Ra) oraz kortykotropiny. Receptor dla interleukiny-6 (sIL-6R) wzmacnia działanie interleukiny-6 wiążąc się z nią, a następ-

nie z łańcuchem beta obecnym w błonie komórkowej i przenoszącym sygnał [1].

Liczne badania dowodzą, że poziom IL-6 w surowicy krwi jest statystycznie wyższy u osób z depresją niż u osób zdrowych [2, 3, 4, 5, 6, 7]. W 1995 r. w badaniu Maes i wsp. mierzono poziom IL-6, receptora IL-6 (sIL-6R), sIL-2R, receptora transferyny (TfR) w surowicy krwi u pacjentów z dużą depresją w ostrej fazie choroby, w remisji i podczas leczenia antydepresyjnego. Wykazano, że stężenie IL-6, sIL-6R, receptora dla interleukiny-2 (sIL-2R) i TfR są statystycznie wyższe u osób z epizodem dużej depresji w stosunku do grupy kontrolnej. U pacjentów z rozpoznaną depresją zauważono korelacje między poziomami IL-6 i sIL-6R, IL-6 i sIL-2R, IL-6 i TfR oraz między sIL-2R

i Tfr. Stosowanie preparatów antydepresyjnych nie wpłynęło znacząco na poziom badanych cytokin w surowicy krwi. Nie zauważono również znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy poziomem badanych cytokin u osób w aktywnej fazie choroby oraz w remisji [2, 8, 9]. Rezultaty badania Maes i wsp. sugerują, że epizodom depresji towarzyszy zaburzona odporność typu komórkowego ze zwiększoną aktywacją monocytów. We wnioskach badania autorzy zawarli stwierdzenie, że występowanie epizodów depresji jest związane z odpowiedzią immunologiczną, a dokładniej ze wzrostem cytokin prozapalnych, tj. IL-1, IL-6, interferonu IFN- γ , antagonisty receptora IL-1Ra oraz antagonisty receptora IL-6R. W badaniu tym poziom IL-6 i IL-1Ra był statystycznie wyższy u pacjentów z dużą depresją w porównaniu do grupy kontrolnej. Wysoki poziom cytokin utrzymywał się, mimo skutecznego leczenia przeciwdepresyjnego. Podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych nie wykazano znamiennej statystycznie obniżenia poziomu IL-6 i IL-1Ra, ale znamiennej statystycznie obniżył się poziom sIL-6R w surowicy krwi [5, 10].

Badania Maes i wsp. dowodzą, że wyższy poziom IL-6 u osób z depresją koreluje z podwyższonym poziomem haptoglobiny i obniżonym poziomem transferyny w surowicy krwi, jak również z podwyższoną aktywnością osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) [11].

Nie wszystkie badania potwierdzają znamiennej statystycznie wzrost IL-6 u osób z depresją. W badaniu Brambilla i Maggioni badano poziom IL-1 β , IL-6, TNF- α u kobiet z dużym epizodem depresji w starszym wieku w porównaniu do grupy kobiet młodych, i kobiet w różnym wieku przed i po leczeniu antydepresyjnym. Nie wykazano różnicy w poziomach IL-1 β , IL-6, TNF- α w surowicy krwi zarówno między poszczególnymi grupami, jak i przed i po leczeniu antydepresyjnym [12]. W badaniu Kagaya i wsp. porównano poziom IL-1 β , IL-6, sIL-2R, TNF- α w surowicy krwi u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi z grupą kontrolną przed i po leczeniu preparatami antydepresyjnymi. Przed leczeniem poziomy w surowicy IL-1 β , IL-6, sIL-2R, TNF- α nie były statystycznie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. W badaniu tym nie wykazano korelacji poziomu IL-6 z zaburzeniami nastroju [13].

Udział IL-6 w odpowiedzi immunologicznej związany jest z kilkoma aspektami. W swym oddziaływaniu na limfocyty B IL-6 jest przede wszystkim czynnikiem stymulującym terminalne różnicowanie w kierunku komórek uwalniających immunoglobuliny różnych klas. Nie działa ona na limfocyty spoczynkowe, lecz pobudzone, a szczególnie na limfocyty B, które znalazły się już pod wpływem IL-5.

IL-6 wraz z IL-1 uczestniczy w aktywacji rozpoznających antygen limfocytów T. Wzmaga kilkakrotnie odpowiedź limfocytów T na suboptymalne stężenie PHA (fitohemaglutyniny), szczególnie wraz z IL-1. Bierze również udział w różnicowaniu pobudzonych przez antygen limfocytów T w kierunku limfocytów T cytotoksycznych. Bierze udział w różnicowaniu i aktywacji komórek NK [1].

Rozpatrując wpływ IL-6 na krwiotworzenie należy podkreślić, że wraz z IL-3 stymuluje ona proliferację i różnicowanie multipotencjalnych komórek macierzystych i komórek progenitorowych wielu szeregów, a szczególnie różnicowanie megakariocytów i powstawanie kolonii granulocytowych i makrofagowych.

Wzrost stężenia IL-6 oraz innych cytokin prozapalnych i ich wpływ na centralny system nerwowy przyczynia się do wystąpienia bądź nasilenia objawów charakterystycznych dla depresji zarówno neuropsychologicznych jak i somatycznych [14]. W stanach zapalnych poziom IL-6 w surowicy może wzrastać nawet 100-krotnie. Jej stężenie w surowicy można uznać za wczesny i czuły, choć niespecyficzny wskaźnik różnych stanów zapalnych.

W badaniu Musselman i wsp. pacjenci z rakiem i depresją ujawnili znacznie wyższe stężenie IL-6 w porównaniu z pacjentami z rakiem bez depresji oraz zdrowej grupy porównawczej [15, 16]. Te wyższe stężenia IL-6 były podobne do poziomów zaobserwowanych u pacjentów z depresją bez raka oraz są zgodne z danymi w literaturze opisującymi wyższe, niż normalnie stężenie IL-6 u pacjentów z dużą depresją [2, 4, 5, 17, 18]. Istotnie, cytokiny prozapalne, takie jak IL-6 mają zdolność do indukowania objawów „zachowania chorobowego”, które ma wiele cech podobnych do depresji, np.: anhedonię, zmęczenie, anoreksję, zmniejszoną aktywność oraz zaburzone wzorce spania [19, 20]. IL-6 jest również ważnym mediatorem ostrej fazy odpowiedzi, a wyższe niż normalne poziomy białek ostrej fazy zostały zauważone u pacjentów z depresją [3, 18]. Niemniej wysokie poziomy IL-6 u pacjentów z rakiem i depresją mogą raczej być epifenomenem procesu nowotworowego, niż grać rolę pierwotnego czynnika sprawczego patofizjologii depresji u pacjentów z rakiem. Jeśli IL-6 gra bezpośrednią rolę w indukcji depresji, pacjenci z rakiem mogą być, poprzez aktywację immunologiczną wtórną do uszkodzenia tkanek i towarzyszące zapalenie, szczególnie podatni na behawioralne i neuroendokryne konsekwencje działania IL-6 i innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 i TNF- α . Taki scenariusz sugerowałby, że pacjenci z zaburzeniami somatycznymi (towarzyszącymi zapaleniom) innymi niż rak, również mogą być zagrożeni depresją na skutek zwiększonego obwodowego uwalniania cytokin prozapalnych, które z kolei mają wpływ na o.u.n. Faktycznie cytokiny, takie jak: IL-6, IL-1, TNF- α , mają zdolność do bezpośredniego pobudzania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. W konsekwencji dochodzi do zwiększonego uwalniania kortykotropiny oraz glukokortykosteroidów.

Główną ścieżką kontroli IL-6 i innych cytokin prozapalnych jest oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA). Glukokortykosteroidy, czyli końcowy produkt aktywacji osi HPA, są silnymi inhibitorami aktywności cytokin i odpowiedzi zapalnej [21, 22]. Poza zwiększonym uwalnianiem, innym mechanizmem, który może się przyczyniać do wyższego niż zwykle poziomu IL-6 u pacjentów chorych somatycznie z depresją, jest zaburzenie hamowania produkcji cytokin przez sprzężenie zwrotne glukokortykosteroidów. Wskaźnikiem zaburzenia dróg sprzężenia zwrotnego glukokortykosteroidów jest brak wydzielania kortyzolu po próbie deksametazonowej. W tym badaniu pacjenci z rakiem i dużą depresją ujawniali niższy poziom wydzielania kortyzolu po próbie deksametazonowej (64%). W dodatku, pozytywna korelacja między wynikami punktacji w skali depresji Hamiltona a stężeniem kortyzolu po próbie deksametazonowej, potwierdzają i poszerza dane dowodzące związku między nasileniem depresji a zmianami hamowania sprzężenia zwrotnego glukokortykosteroidów [23].

IL-6 może być również współodpowiedzialna za rozwój niektórych stanów patologicznych i chorób. Podwyż-

szony jej poziom w surowicy obserwuje się w reumatoidalnym zapaleniu stawów, a jej stężenie wzrasta w płynie maziowym torebek stawowych w tej chorobie [24]. IL-6 jest czynnikiem wzrostowym dla plazmocytów i dla niektórych komórek hybrydoma wywodzących się z limfocytów B. Duża wrażliwość hybrydoma na pikogramowe stężenia IL-6 może nawet służyć do jej wykrywania. Niestety, wydaje się ona autokrynowym i parakrynowym czynnikiem wzrostu dla niektórych szpiczaków człowieka. W trakcie pierwszych prób klinicznych stwierdzono, że przeciwciała skierowane przeciw IL-6 skutecznie hamowały proliferację komórek szpiczaka *in vivo*, a toksyny połączone z IL-6 okazały się selektywnie toksyczne dla wspomnianych komórek. IL-6 wpływa również na wzrost i różnicowanie niektórych ostrych białaczek szpikowych. W przypadku wytwarzania jej przez komórki nowotworowe, co obserwuje się np. w raku szyjki macicy lub raku pęcherza moczowego, indukuje u tych pacjentów zjawiska autoimmunologiczne.

W przypadku niektórych nowotworów litych, IL-6 okazała się auto- i parakrynowym czynnikiem wzrostu komórek, np. raka sutka, czerniaka, raka pęcherza i raka gruczołu krokowego.

IL-6 jest podejrzewana o udział w poliklonalnej aktywacji limfocytów B w AIDS, a także o to, że jest jednym z czynników wzrostowych dla komórek mięsaka Kaposiego. Ze względu na udział w różnicowaniu i aktywacji limfocytów Tc oraz komórek NK i biorąc pod uwagę zdolność do bezpośredniego hamowania proliferacji niektórych komórek nowotworowych, istnieją próby wykorzystania IL-6 do leczenia nowotworów [1].

PODSUMOWANIE

Wskutek wielostronności działania, IL-6 może być uznana za jeden z centralnych czynników regulujących mechanizmy obronne. Regulując stężenie transferyny, ceruloplazminy i haptoglobiny, wpływa na transport żelaza i miedzi. Będąc ważnym ogniwem w rozwoju reakcji zapalnej i odpowiedzi immunologicznej bierze udział w uruchomieniu mechanizmów kontrolujących te reakcje [1]. Liczne badania dowodzą, że u osób z zaburzeniami depresyjnymi występuje podwyższony poziom IL-6, który koreluje ze wzrostem poziomu antagonisty receptorów IL-1Ra. Wraz z innymi cytokinami prozapalnymi IL-6 bierze udział w aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Powoduje to zaburzenia w układzie neuroendokrynnym, wzrost kortykotropiny i glukokortykosteroidów, co w konsekwencji może powodować bądź nasilać objawy występujące w zaburzeniach depresyjnych. W stanach zapalnych poziom IL-6 w surowicy może wzrastać nawet 100-krotnie. Podwyższony poziom IL-6 obserwuje się w RZS, niektórych ostrych białaczkach szpikowych. W chorobach nowotworowych rola IL-6 nie jest jednoznaczna. Z jednej strony wzmacnia ona cytotoksyczność komórek T, z drugiej jest przyczyną kacheksji nowotworowej, stymuluje angiogenezę w rozwijających się guzach. IL-6 jest autokrynowym i parakrynowym czynnikiem wzrostu niektórych komórek nowotworowych, w tym raka sutka, szyjki macicy, prostaty, płuca, pęcherza moczowego i czerniaka, niektórych szpiczaków. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem IL-6

w leczeniu oraz diagnostyce chorób nowotworowych. Jej stężenie w surowicy można uznać za wczesny i czuły, choć niespecyficzny wskaźnik różnych stanów zapalnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Jakóbsiak M. Immunologia. PWN; 1998: 263–80.
2. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of IL-6, soluble IL-6, soluble IL-2 and transferring receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301–9.
3. Służewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci* 1995; 762: 474–6.
4. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 228–33.
5. Maes M, Bosmans E, De Joungh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997; 9: 853–8.
6. Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Whelan A, Cosyns P, de Jongh R, Maes M. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 1998; 49: 211–9.
7. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (9): 1630–3.
8. Miller GE, Rohleder N, Stetler C, Kirschbaum C. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosom Med* 2005; 67 (5): 679–87.
9. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 (6): 397–403. Review.
10. Miller DB, O'Callaghan JP. Depression, cytokines, and glial function. *Metabolism* 2005; 54 (5, supl 1): 33–8. Review.
11. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49: 11–27.
12. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 309–13.
13. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M, Saeki T, Yamawaki S, Uchitomi Y. Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 59–62.
14. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262–9.
15. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, Pearce BD, Landry J, Glaover McDaniel JS, Nemeroff CB. Higher Than Normal Plasma Interleukin-6 Concentrations In Cancer Patients With Depression: Preliminary Findings. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1252–7.
16. Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 2006; 107 (11): 2723–9.
17. Lanquillon S, Krieg J-C, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 370–9.

18. Służewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Bergmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 1996; 64: 161–7.
19. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 24–8.
20. Yirmiya R. Endotoxin produces depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996; 711: 163–74.
21. Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351–62.
22. McLean KM, Duffy JY, Pandalai PK, Lyons JM, Bulcao CF, Wagner CJ, Akhter SA, Pearl JM. Glucocorticoids alter the balance between pro- and anti-inflammatory mediators in the myocardium in a porcine model of brain death. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (1): 78–84.
23. Musselman DL, DiBattista C, Nathan KI, Kilts CD, Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Biology of mood disorders*. W: Schatzberg AF, Nemeroff CB, red. *American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Wyd. 2. Washington CD: American Psychiatric Press; 1998: 550–88.
24. Zautra AJ, Yocum DC, Villanueva I, Smith B, Davis MC, Attrep J, Irwin M. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31 (3): 457–63.

Adres: Dr Anna Ryś, Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej – Szpital im. J. Babińskiego, Oddział VIII B, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, e-mail: anaryt@yahoo.com