



Cytokiny prozapalne jako biomarkery snu

Antonina Pieluszczak, Maja Gawłowicz
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

Sen będąc jedną z podstawowych potrzeb fizjologicznych człowieka, definiowany jest jako odwracalny stan zniesienia świadomości, bezruchu lub ograniczonego ruchu, w czasie którego reakcje organizmu na bodźce ze świata zewnętrznego są bardzo zubożone.

Niedostateczna ilość snu wiąże się ze zmęczeniem, sennością, osłabieniem funkcji poznawczych oraz zwiększoną wrażliwością na ból. Sen wiąże się ze zmianami w ekspresji wielu cząsteczek, z których niektóre są bezpośrednio zaangażowane w regulację snu. Jednak działanie biologiczne każdej zidentyfikowanej substancji regulującej sen jest złożone i wielorakie, zatem nie wykazujące specyficzności dla procesu snu.

Mediatory stanu zapalnego

W ostatnich latach dostrzeżono rolę mediatorów stanu zapalnego jako substancji regulujących sen: IL1- β oraz TNF- α , które uwalniane są w

odpowiedzi na bodźce takie jak infekcje, uszkodzenie tkanek a także bezsenność.

IL1- β i TNF- α cechują się pleiotropizmem, spełniając zarówno funkcje fizjologiczne, jak i patologiczne: wpływają na modulację pamięci i nastroju, stanów zapalnych i snu. Podane ogólnoustrojowo, indukują sen u ludzi i zwierząt, nawet w małych, niepirogennych dawkach: przy niższych dawkach wydłużony czas snu jest ograniczony do cyklu NREM (*non rapid eye movement*). W miarę zwiększania dawki, cykl NREM wydłuża się dalej kosztem cyklu REM (*rapid eye movement*) i może wystąpić gorączka. W dużych dawkach hamowane są zarówno cykle NREM, jak i REM.

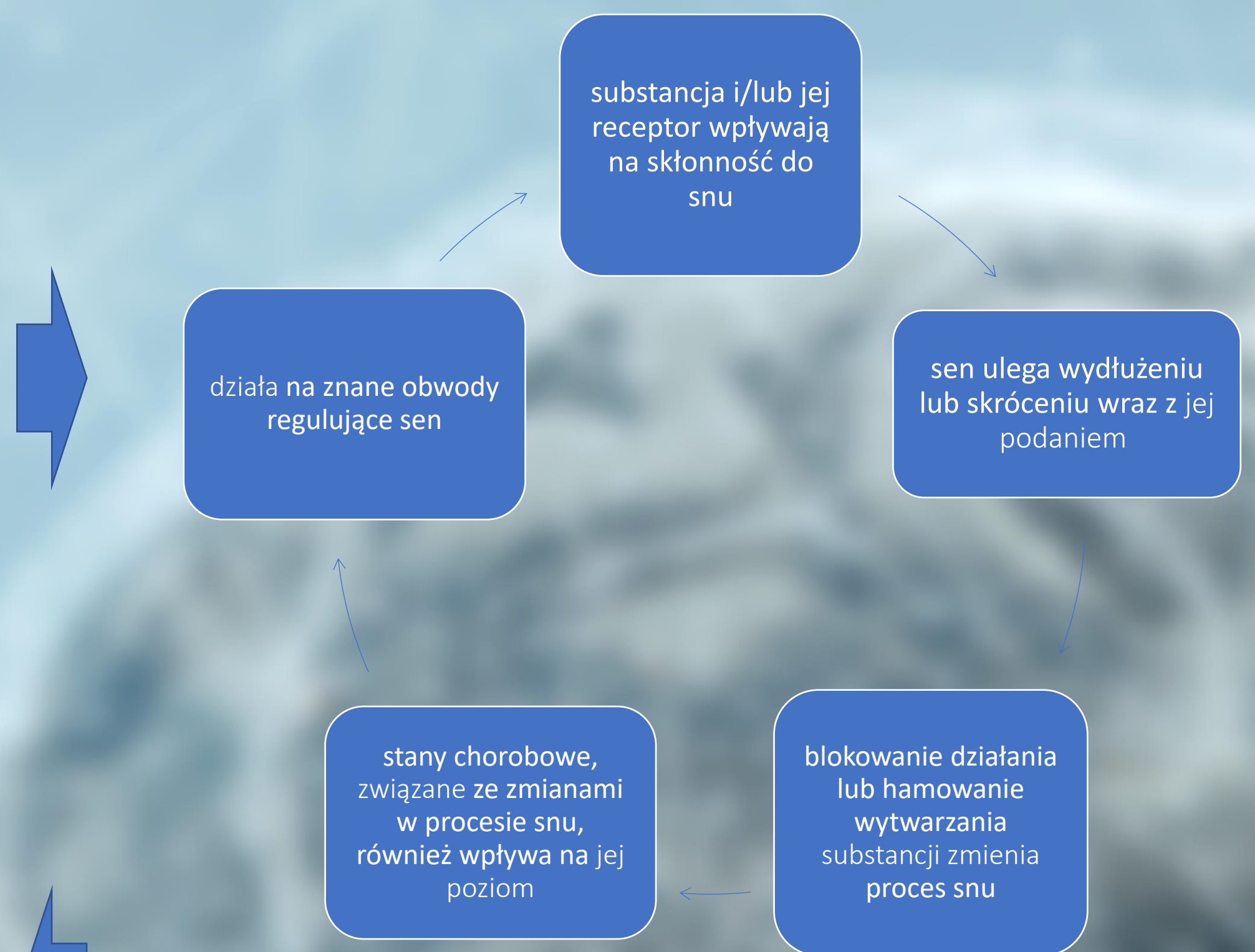
Skrócony czas snu a stan zapalny

Bezsennaść, skrócenie czasu snu poniżej 7 godzin lub chronotyp wieczorny wiąże się ze znaczącym podwyższeniem poziomu cytokin prozapalnych: IL-1 β , IL-6, IL-10 i TNF- α , który utrzymujący się przez dłuższy okres czasu, wiązany jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (oraz gorszym rokowaniem w przebiegu choroby, wraz z późniejszymi powikłaniami, w tym choroby sercowo-naczyniowej, retinopatii i neuropatii). Wykazano również, iż niewystarczająca ilość snu prowadzi do otyłości, oraz zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Opisane cytokiny oraz procesy molekularne będące skutkiem ich aktywności, mogą służyć jako markery senności, pozwalać na przewidywanie czasu snu, wskazywać na stan sprawności danej osoby lub być użyteczne w diagnozie pierwotnych zaburzeń snu.

Bibliografia:

- J. M. Mullington, N. S. Simpson, and H. K. Meier-Ewert, "Sleep Loss and Inflammation Janet," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 24, no. 5, pp. 775–784, 2010.
T. E. Bjorness and R. W. Greene, "Adenosine and Sleep," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 7, no. 3, pp. 238–245, 2009.
J. M. Clinton, C. J. Davis, M. R. Zielinski, K. A. Jewett, and J. M. Krueger, "Biochemical Regulation of Sleep and Sleep Biomarkers," *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 7, no. 5 Suppl, pp. 38–42, 2011.
S. Zhai, S. Tao, X. Wu, L. Zou, and T. Li, "Associations of Sleep Insufficiency and Chronotype with Inflammatory Cytokines in College Students," *Nat. Sci. Sleep*, vol. 13, pp. 1675–1685, 2021.
J. Wierońska and P. Cieślík, "Homeostatyczna regulacja snu - rola amin biogennych, neuropeptydów i GABA," *Kosmos*, vol. 69, no. 3, pp. 423–426, 2020.
M. R. Zielinski and A. J. Gibbons, "Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 299, 2022.



Kryteria pozwalające zaklasyfikować badaną substancję jako substancję regulującą sen (SRS)

Chociaż wiele substancji spełnia niektóre z tych kryteriów (w tym mikroRNA, metabolity, hormony, czynniki wzrostu, czynniki transkrypcyjne oraz różne białka i ich receptory), tylko kilka spełnia wszystkie wymagane cechy, aby uznać je za SRS.

ATP, stan czuwania a ekspresja SRS

Hipoteza tłumacząca mechanizm, w którym stan czuwania wpływa na wzmożoną ekspresję SRS zakłada, iż mózg śledzi wcześniejsze stany czuwania poprzez zewnątrzkomórkowy adenozylo-5'-trifosforan (ATP), uwalniany w procesach neuroprzekazywania i aktywności komórek gleju.

ATP uwolniony do przestrzeni zewnątrzkomórkowej wiązany jest przez receptory purynowe typu 2X7 (P2X7R) pobliskich komórek glejowych, co stymuluje uwalnianie IL1- β i TNF- α , które z kolei aktywują jądrowy czynnik $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), będący czynnikiem transkrypcyjnym dla wielu genów związanych z regulacją snu, w tym: podjednostki gluR1 receptorów AMPA (gluR1), cyklooksygenazy (COX) i syntazy tlenu azotu (NOS), oraz receptora adenozyloowego A1 (A1R).

Dokomorowa infuzja agonisty ATP powoduje zwiększenie senności, natomiast podanie antagonisty ATP wywołuje przeciwny efekt. ATP katabolizowane jest do adenozyliny, która również jest SRS o dość dobrze poznanym mechanizmie działania: jej podwyższony poziom indukuje sen, w czasie którego obserwuje ponowne obniżenie jej poziomu. Antagoniści receptora adenozyliny A1R, w tym powszechnie stosowany – kofeina – zwiększają czujność i skracają sen.