

Zbigniew Żylicz 

University of Rzeszów, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Rzeszów, Poland

Immunology for palliative medicine specialists. The role of Toll-like receptors in inducing disease symptoms

Abstract

The human body is protected against pathogens originating from the external and internal world through a system of innate and acquired immunity, which work together both in healthy and sick subjects. The Toll-like receptors are located on the surface of microglia cells and are involved in the development of neurogenic inflammation, which subsequently leads to the emergence of many diseases and symptoms such as depression, fatigue, chronic and neuropathic pain, cough, constipation and pruritus. The Toll-like receptor activation is inhibited, inter alia, by antidepressants. It is probable that in the near future newer drugs will be known, which will inhibit the development of neurogenic inflammation more efficiently, in order to ensure a more effective treatment of symptoms resistant to standard pharmacotherapy.

Palliat Med Pract 2019; 13, 2: 57–64

Key words: innate immunity, acquired immunity, microglia, Toll-like receptors, Pro-nociceptive cytokines, neurogenic inflammation

Introduction

Until recently, the statement that a palliative medicine specialist should have knowledge in the field of immunology was considered a misunderstanding. Modern immunology with monoclonal antibodies and many other very expensive but technologically advanced procedures, in some sense, contradicted the principles of palliative medicine. For some time, however, immunologists have been trying to answer questions that are of great interest to the palliative medicine specialists, namely how the symptoms of the disease occur and how they can be treated more effectively. Some drugs have been known for a long time, however, the mechanisms remained unknown. Over the past 10 years, a significant progress in the effectiveness of symptom management has been ob-

served. The article is an introduction to immunology for people interested in palliative medicine.

Types of immunity

The human body is protected against harmful, both external and internal, influences by the two types of immune systems. The first one is the Innate Immunity system, and the other is *Acquired Immunity*. The former system is evolutionarily older and non-specific, formed in the process of evolution. Until now it has been thought to consist only in the passive resistance – epidermal or mucous impermeability barrier for the clearance of bacteria excreted with mucus along with any act of coughing, or diarrhoea, which accelerates the removal of pathogenic bacteria and their toxins from the body. Nevertheless, this system holds many

Address for correspondence:

Zbigniew Żylicz
Kopisto St. 2a, Rzeszów
e-mail: z.zylicz@ur.edu.pl



Palliative Medicine in Practice 2019; 13, 2, 57–64
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425
DOI: 10.5603/PMPI.2019.0010

macrophages and other cells in the body that destroy most bacteria and viruses, regardless of their type. In the past this system was considered to be of little interest. The most important is the latter system, of specific or acquired immunity, which is evolutionarily younger and is observed only in mammals. When the body is attacked by bacteria, fungi or viruses, it produces highly specific antibodies or cytotoxic T lymphocytes, which counteract the development of infection. If the system is inefficient, a disease develops. Both innate and acquired immunity systems are also responsible for distinguishing own cells from the foreign ones, which plays an important role in the development of autoimmune diseases and cancers. Both systems interact and support each other. The article mainly discusses the role of the innate immune system.

Intestinal flora (microbiome)

In the human body there are 10^{13} – 10^{14} microbial cells (about 1 kg) that contain 100 times more genes than the human body [1]. These are the cells of bacteria, fungi and viruses that occur on the skin, in the mouth, in the airways and mainly in the digestive tract. This system is referred to as microbiome [2], which is somehow “an organism in the body”, with its own dynamics. If the microbiome is balanced and it is dominated by non-pathogenic bacteria, then the system does not allow the expansion of pathogenic bacteria and prevents the infection development [2]. If there is a lack of some bacteria in the body, for example after antibiotic treatment, the body is more prone to be infected with pathogenic bacteria, fungi or viruses. Microorganisms, which are part of the microbiome, migrate to the child’s body already during childbirth and, which is a new thing, they are very significant for further development [3]. Mice, which have grown in sterile conditions since birth, without a microbiome, develop very slowly and never reach the weight of animals with the correct microbiome [2]. Mother’s milk contains sugars, which are not digested by the newborn, but are needed for the growth of appropriate bacteria [4].

Bacteria come into contact with the central nervous system (CNS) in several ways [5, 6]. Microbiome affects learning processes, behaviour or a diet choice [7]. At different periods of life, the microbiome elements may have different functions affecting health and illness. For example, being infected with *Helicobacter pylori* in childhood (most frequently from the mother) protects against being infected with tuberculosis bacilli [8] and typhus bacilli [9]. Furthermore, being infected with these bacteria may prevent the development of multiple sclerosis in women [10].

However, the long-lasting infection with these bacteria is responsible for atrophic gastritis and the development of stomach cancer [11].

From a practical point of view, a one-time antibiotic treatment disturbs the microbiome functioning for a period of several years [12].¹² Administration of morphine also disturbs the functioning of microbiome [13], causing changes in the intestinal permeability barrier and in the passage of intestinal pathogens into the circulation. Many other drugs also inhibit the microbiome functioning. Exercises and physical exercise are very essential for the health of the microbiome and its ability to prevent infections [14]. The microbiome also undergoes changes along with physical exercises and with age. In the elderly, the bacterial flora may change from the commensal to the pathogenic one [15].

Toll-like receptors

One of the ways the microbiome communicates with CNS is in the form of binding the lipopolysaccharides molecules (LPS) of bacterial origin with the *pattern recognition receptors*. These receptors detect potential pathogens (PAMP, Pathogen Associated Molecular Patterns), and compounds that might pose a threat to the body (DAMP, Danger Associated Molecular Patterns). Among these receptors, an important role is played by the transmembrane protein family, referred to as Toll-like (TL) receptors [16], of which 13 types have been distinguished, including 10 types in humans. The TL receptors bind to a wide variety of compounds and proteins, wherein the ligands may enhance or inhibit these receptors. Stimulation of some TL receptors boosts the production of pro-inflammatory cytokines.¹⁶ TL receptors are not very selective, and are not stereo-selective. Macrophages in the peripheral blood, on which these receptors are located, secrete pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IFN- γ , and TNF- α under the influence of LPS contained in the typhoid vaccine [17].¹⁷ Activation of the TL receptors may also stimulate the production of anti-inflammatory cytokines [18], which has the opposite effect. TL receptors, located on the CNS microglial cells, are responsible for the development of neurogenic inflammation, resulting in the occurrence of many symptoms [16].

One of the TL receptor response to a viral infection is the production of interferon alpha (IFN- α), which is responsible for the destruction of viruses [19]. On the other hand, treatment of patients with IFN- α viral infection is associated with a significant risk of depression [19].¹⁹ It has been shown that infections may lead to inflammation in the nervous system, which is

responsible for the development of depression [20] (see below). In addition to depression, the relationship between the neurogenic inflammation and the development of medical condition was described with regard to Parkinson's disease [21, 22], multiple system atrophy [21], dementia [23], Guillain-Barré syndrome [24], multiple sclerosis [25], and other atrophic diseases of the nervous system. The passive immunity system was associated with the growth of tumours, inter alia, of reproductive organs in women [26], of large intestine [27], lungs [28] and liver [29].

Role of the innate immune system in the development of the disease symptoms

The most important for a palliative medicine specialist is participation of the innate immune system in the occurrence of symptoms, because knowledge in this area may allow the development of more effective treatment methods. Mechanisms of certain symptoms development will be discussed in more detail below.

Depression

The current data suggest that neurogenic inflammation that results from stress or an infection is the primary cause of depression development [30]. In patients with depression, the elevated levels of pro-inflammatory cytokines, acute phase proteins and adhesion molecules are found [21]. The presence of inflammation markers in the cerebrospinal fluid correlates with the severity of depression symptoms [32–34]. Additionally, as it has been mentioned, the therapeutic use of IFN- α in 50% of treated patients causes depression [35]. IFN- α is a potent inducer of pro-inflammatory cytokines: IL-6 and, to a lesser extent, IL-1 β and TNF- α [35]. Interestingly, the symptoms of depression respond well to antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) [36]. Depression induced by IFN- α treatment is associated with a change in serotonin metabolism caused by an increased activity of the indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme, which metabolises tryptophan to kynurenine, and is subsequently metabolised to quinolinic acid [37], which reduces the availability of serotonin typical of depression. Effective treatment of depression reduces the activity of pro-inflammatory cytokines [38]. Different antidepressants have different effects on TL receptors and result in other changes in the cytokine activity [39, 40]; therefore, the change ("rotation") of antidepressants may be justified for this reason. It may be generally concluded that the SSRIs drug family inhibits the TL receptors and

reduces the secretion of pro-inflammatory cytokines in this mechanism [41].

Chronic and neuropathic pain

Until recently it was thought that the CNS cells other than neurons were only "auxiliary" or "supportive". In recent years, however, it has been proven that microglial cells, in particular the TL receptors located on them, which are responsible for the development of neurogenic inflammation, play an important role in the pathomechanism of chronic pain [42, 43]. The process of pain occurrence and chronification depends on central immune signalling that begins with the activation of TL receptors [44]. Since the activation of TL receptors (mainly TLR-2 and TLR-4) most frequently causes pro-inflammatory effects, they counteract the analgesic effect of opioids. Moreover, the activation of TL receptors may be responsible for such phenomena, as opioid-induced hyperalgesia, rapid development of tolerance to the analgesic effect, and opioid dependence [45, 46]. When considering the viewpoint of the analgesic therapy, it would be beneficial to inhibit the activation of TL receptors.

Until recently, opioids were thought to exert pharmacological effects only through μ , δ , and κ opioid receptors as evidenced by a reversal of opioid effects observed after the opioid receptor antagonist — naloxone — was administered. It is currently known that opioids also bind to TL receptors in the CNS, while TL receptors themselves are also inhibited by naloxone. The difference is, however, essential: TL receptors, in addition to opioids [45], combine with many other compounds such as antidepressants [47]. The stereoselectivity of opioid receptors is another difference [48]. In nature, there are only left-handed (–) opioid isomers and only demonstrate the analgesic effect. The right-handed isomers (+) are synthesised in laboratories and constitute a sort of "side effect" of synthesis. However, TL receptors can be selectively blocked with (+) naloxone as this drug does not affect opioid receptors [49]. If TL demonstrated the anti-analgesic and pro-inflammatory effects, such blocking would be of a considerable benefit [50, 51]. An interesting experiment conducted in mice by Lewis et al. found that blocking TLR-2 and TLR-4 by administering (+)-naloxone is effective in the treatment of neuropathic pain [52]. Similar results were obtained by Mika et al [53]. The analgesic effect of buprenorphine in rats is increased when TL receptors become blocked [54].

Neuropathic pain leads to the damage to the nervous tissue, especially on the surface of the sensory neurons responsible for the sensation of pain, and it involves, inter alia, TLR-2, TLR-3, TLR-4 and

TLR-7. These receptors may be activated when the exogenous PAMPs (e.g. when a nerve is infected with the varicella-zoster virus) [55] and the endogenous DAMPS, released from the damaged tissues, become detected [56]. Additionally, TLR-4, the most important receptor in pain transmission, can be activated by glucuronides of hormones and drugs. TLR-4 is strongly activated by morphine-3-glucuronide, which leads to anti-analgesic effects associated with the production of pro-inflammatory cytokines [57–59]. Glucuronides of estrogens can also activate TLR-4, thus influencing different pain sensations in different sexes [60].

TL receptors play an important role in the treatment of pain; yet, pro-nociceptive receptors are much more numerous. ATP is a very essential factor that works through P2X4 purine microglia receptors, which subsequently can activate TLR-4 [61]. In addition, P2X4 is the place where many non-opioid analgesics are held. Antidepressants such as paroxetine are potent inhibitors of the P2X4 receptors [62]. It seems likely that the above mechanism also causes the analgesic effect of tricyclic antidepressants in neuropathic pain.

Constipation

Opioids cause constipation by reacting with opioid receptors at the endings of entero-neurons in the gastrointestinal tract [63]. In addition to opioid receptors [64], TLR-4 are also located at the same nerve endings [65], the activation of which causes local inflammation and, as in irritable bowel syndrome [66], causes intestinal motility disorders and constipation. Naloxone administered orally together with opioids may also demonstrate effects by blocking TL receptors [67, 68]. Future research may concern the role of specific TLR-4 inhibitors, e.g. (+)-naloxone in counteracting the development and treatment of constipation.

Fatigue

Fatigue is one of the very general and poorly understood symptoms accompanying many diseases, including autoimmune and neoplastic ones. For many years, fatigue has been associated with the activity of some inflammatory cytokines [69], but recently a relationship between fatigue and an activation of TL receptors has been determined. The increased permeability of intestinal mucosa, characteristic of some diseases, causes a translocation of the Gram-negative bacteria and the LPS, derived from them, which results in the activation of the TL receptors that trigger the production of radicals and stimulate the inflammatory process [70].

Pruritus

Pruritus is similar to pain in many respects; as in the case of pain, acute and chronic pruritus have been

distinguished. Chronic pruritus can be divided into inflammatory and neuropathic [71]. Inflammatory pruritus depends on dermatitis, while the itching impulses usually originate from the circuit. At a later time, the activation of microglia and neurogenic inflammation play an important role in both inflammatory and neuropathic pruritus [72]. In the central neuro-inflammatory process (sensitisation), TL-2, TL-3 and TL-7 receptors are involved, which trigger the process of secretion of various cytokines [73, 74]. In the pro-nociceptive cascade, vanilloid receptors are also of considerable importance [75]. IL-31 was considered the most "pruriginous", but its role has not been defined so far [76, 77]. The role of P2X purine receptors in pruritus pathogenesis, which play an important role in the activation of TL-4 receptors [61] in neuropathic pain [78, 79] and possibly in neuropathic pruritus, also remains unclear, though there are no data concerning the latter.

In the course of neoplastic diseases inflammatory pruritus responds well to paroxetine, while in the course of cholestasis it responds to sertraline [80, 81]. Paroxetine and fluvoxamine are very effective in the treatment of chronic pruritus with dermatological symptoms (dermatitis) [82]. These drugs most strongly inhibit the development of neurogenic inflammation of microglia [83]. Additionally, paroxetine is considered a strong inhibitor of the P2X4 receptors [62]. It is yet to be established which drugs affect which receptors.

Cough

Cough can be divided into physiological: used to remove secretions and foreign bodies from the respiratory tract; and pathological: caused by the sensitisation of central centres, which may be continuous. A patient with such cough responds to slight changes in temperature or to the movement of air. Chronic, dry cough is similar to neuropathic pain [84]. Central cough centres may be sensitised after being infected with rhinoviruses, influenza viruses or tubercle bacilli [85, 86], which cause coughing probably through the activation of TL receptors and an increased production of IF- γ ; the latter activates P2X4 purine receptors on microglial cells and causes neurogenic inflammation [87]. Interestingly, paroxetine strongly inhibits the P2X4 receptor [62]. Paroxetine strongly inhibits the reaction of TL receptors to bacterial LPS by inhibiting the secretion of pro-inflammatory cytokines in mice [41]. In 2004, several cases of patients with chronic cough, which responded to paroxetine or fluvoxamine very quickly, were described [88, 89].

Opioids, including codeine, form the basis for the treatment of chronic cough. It has long been

known that the receptor responsible for suppressing cough is not stereoselective. Cough reacts very well to right-handed derivatives of levorphanol, a strong opioid also referred to as dextromethorphan [90], which binds to the TLR-4 receptor and, at least in vitro, causes its inhibition [45].

Summary

Immunology is becoming a very important area that can explain the occurrence of many symptoms and, by identifying key receptors, suggest new, more effective methods for their treatment. The role of neurogenic inflammation in microglial cells is currently investigated in many studies. It seems that several groups of receptors are the anchor point of known and potentially new drugs. Interestingly, many of the symptoms difficult to treat in palliative medicine are characterised by a similar pathomechanism. A series of drugs, such as paroxetine affecting these processes, proved to be effective both in the treatment of depression [91], pain [92], pruritus [93], and perhaps cough [89]. However, the possibility of influencing the above symptoms is not limited to SNRIs (selective noradrenaline reuptake inhibitors) and SSRIs. In these processes, the influx of calcium ions is very important, which is inhibited by gabapentin and pregabalin [94] — active in the treatment of many symptoms induced by central sensitisation [95]. Until recently, the development of new SSRIs was inhibited due to reports of an increased risk of suicide in adolescents [96, 97]. It seems, however, that further development of this group of drugs is possible, not only in the treatment of depression.

References

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312(5778): 1355–1359, doi: [10.1126/science.1124234](https://doi.org/10.1126/science.1124234), indexed in Pubmed: 16741115.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(4): 260–270, doi: [10.1038/nrg3182](https://doi.org/10.1038/nrg3182), indexed in Pubmed: 22411464.
- de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83: 458–471, doi: [10.1016/j.neubiorev.2017.09.016](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016), indexed in Pubmed: 28918360.
- Newburg DS. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. *J Anim Sci*. 2009; 87(13 Suppl): 26–34, doi: [10.2527/jas.2008-1347](https://doi.org/10.2527/jas.2008-1347), indexed in Pubmed: 19028867.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015; 277: 32–48, doi: [10.1016/j.bbr.2014.07.027](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027), indexed in Pubmed: 25078296.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36(5): 305–312, doi: [10.1016/j.tins.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005), indexed in Pubmed: 23384445.
- Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 565–576, doi: [10.1016/j.chom.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011), indexed in Pubmed: 25974299.
- Perry S, de Jong BC, Solnick JV, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One*. 2010; 5(1): e8804, doi: [10.1371/journal.pone.0008804](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804), indexed in Pubmed: 20098711.
- Higgins PDR, Johnson LA, Luther J, et al. Prior *Helicobacter pylori* infection ameliorates *Salmonella typhimurium*-induced colitis: mucosal crosstalk between stomach and distal intestine. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(6): 1398–1408, doi: [10.1002/ibd.21489](https://doi.org/10.1002/ibd.21489), indexed in Pubmed: 21560200.
- Pedrinini MJ, Seewann A, Bennett KA, et al. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(6): 603–607, doi: [10.1136/jnnp-2014-309495](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309495), indexed in Pubmed: 25602009.
- Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest*. 2009; 119(9): 2475–2487, doi: [10.1172/JCI38605](https://doi.org/10.1172/JCI38605), indexed in Pubmed: 19729845.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010; 5(3): e9836, doi: [10.1371/journal.pone.0009836](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836), indexed in Pubmed: 20352091.
- Wang F, Meng J, Zhang Li, et al. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 3596, doi: [10.1038/s41598-018-21915-8](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21915-8), indexed in Pubmed: 29483538.
- Cook MD, Allen JM, Pence BD, et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol*. 2016; 94(2): 158–163, doi: [10.1038/icb.2015.108](https://doi.org/10.1038/icb.2015.108), indexed in Pubmed: 26626721.
- Seidel J, Valenzano DR. The role of the gut microbiome during host ageing. *F1000Res*. 2018; 7, doi: [10.12688/f1000research.15121.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.15121.1), indexed in Pubmed: 30057748.
- Moresco EM, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. *Curr Biol*. 2011; 21(13): R488–R493, doi: [10.1016/j.cub.2011.05.039](https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.039), indexed in Pubmed: 21741580.
- Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry*. 2009; 66(5): 415–422, doi: [10.1016/j.biopsych.2009.03.007](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.007), indexed in Pubmed: 19409533.
- Higgins SC, Lavelle EdC, McCann C, et al. Toll-like receptor 4-mediated innate IL-10 activates antigen-specific regulatory T cells and confers resistance to *Bordetella pertussis* by inhibiting inflammatory pathology. *J Immunol*. 2003; 171(6): 3119–3127, doi: [10.4049/jimmunol.171.6.3119](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.6.3119), indexed in Pubmed: 12960338.
- Wachholz S, Eßlinger M, Plümper J, et al. Microglia activation is associated with IFN- γ induced depressive-like behavior. *Brain Behav Immun*. 2016; 55: 105–113, doi: [10.1016/j.bbi.2015.09.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.016), indexed in Pubmed: 26408795.
- Pandey GN, Rizavi HS, Bhaumik R, et al. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *J Psychiatr Res*. 2014; 53: 62–68, doi: [10.1016/j.jpsychires.2014.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.021), indexed in Pubmed: 24565447.
- Sanchez-Guajardo V, Tentillier N, Romero-Ramos M. The relation between α -synuclein and microglia in Parkinson's disease: Recent developments. *Neuroscience*. 2015; 302:

- 47–58, doi: [10.1016/j.neuroscience.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.008), indexed in Pubmed: [25684748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684748/).
22. Fuxe KG, Tarakanov AO, Goncharova LB, et al. A new road to neuroinflammation in Parkinson's disease? *Brain Res Rev.* 2008; 58(2): 453–458, doi: [10.1016/j.brainresrev.2008.04.003](https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.04.003), indexed in Pubmed: [18457883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457883/).
 23. Doorn KJ, Moors T, Drukarch B, et al. Microglial phenotypes and toll-like receptor 2 in the substantia nigra and hippocampus of incidental Lewy body disease cases and Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol Commun.* 2014; 2: 90, doi: [10.1186/s40478-014-0090-1](https://doi.org/10.1186/s40478-014-0090-1), indexed in Pubmed: [25099483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25099483/).
 24. Nyati KK, Prasad KN. Role of cytokines and Toll-like receptors in the immunopathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 758639, doi: [10.1155/2014/758639](https://doi.org/10.1155/2014/758639), indexed in Pubmed: [25614713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614713/).
 25. Gooshe M, Abdolghaffari AH, Gambuzza ME, et al. The role of Toll-like receptors in multiple sclerosis and possible targeting for therapeutic purposes. *Rev Neurosci.* 2014; 25(5): 713–739, doi: [10.1515/revneuro-2014-0026](https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0026), indexed in Pubmed: [24914714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24914714/).
 26. Husseinzadeh N, Davenport SM. Role of toll-like receptors in cervical, endometrial and ovarian cancers: a review. *Gynecol Oncol.* 2014; 135(2): 359–363, doi: [10.1016/j.ygyno.2014.08.013](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.08.013), indexed in Pubmed: [25135000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135000/).
 27. Moossavi S, Rezaei N. Toll-like receptor signalling and their therapeutic targeting in colorectal cancer. *Int Immunopharmacol.* 2013; 16(2): 199–209, doi: [10.1016/j.intimp.2013.03.017](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.017), indexed in Pubmed: [23602501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602501/).
 28. Xu Y, Liu H, Liu S, et al. Genetic variant of IRAK2 in the toll-like receptor signaling pathway and survival of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2018; 143(10): 2400–2408, doi: [10.1002/ijc.31660](https://doi.org/10.1002/ijc.31660), indexed in Pubmed: [29978465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978465/).
 29. Song JJ, Yang YM, Inokuchi-Shimizu S, et al. The contribution of toll-like receptor signaling to the development of liver fibrosis and cancer in hepatocyte-specific TAK1-deleted mice. *Int J Cancer.* 2018; 142(1): 81–91, doi: [10.1002/ijc.31029](https://doi.org/10.1002/ijc.31029), indexed in Pubmed: [28875549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875549/).
 30. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2014; 169: 15–20, doi: [10.1016/j.jad.2014.07.032](https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.032), indexed in Pubmed: [25128861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128861/).
 31. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27(1): 24–31, doi: [10.1016/j.it.2005.11.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006), indexed in Pubmed: [16316783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16316783/).
 32. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2522–2530, doi: [10.1210/jc.2004-1667](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1667), indexed in Pubmed: [15705924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705924/).
 33. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, et al. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2002; 90(12): 1279–1283, indexed in Pubmed: [12480034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12480034/).
 34. Thomas AJ, Davis S, Morris C, et al. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(1): 175–177, doi: [10.1176/appi.ajp.162.1.175](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.175), indexed in Pubmed: [15625217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625217/).
 35. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry.* 2004; 56(11): 819–824, doi: [10.1016/j.biopsych.2004.02.009](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.009), indexed in Pubmed: [15576057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15576057/).
 36. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med.* 2001; 344(13): 961–966, doi: [10.1056/NEJM200103293441303](https://doi.org/10.1056/NEJM200103293441303), indexed in Pubmed: [11274622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274622/).
 37. Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry.* 2002; 7(5): 468–473, doi: [10.1038/sj.mp.4000995](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000995), indexed in Pubmed: [12082564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12082564/).
 38. Dahl J, Ormstad H, Aass HC, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 45: 77–86, doi: [10.1016/j.psyneuen.2014.03.019](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019), indexed in Pubmed: [24845179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24845179/).
 39. Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, et al. Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 87: 108–118, doi: [10.1016/j.psyneuen.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.10.009), indexed in Pubmed: [29055264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055264/).
 40. Halaris A, Myint AM, Savant V, et al. Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? *J Psychiatr Res.* 2015; 66-67: 118–126, doi: [10.1016/j.jpsyres.2015.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jpsyres.2015.04.026), indexed in Pubmed: [26009299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26009299/).
 41. Durairaj H, Steury MD, Parameswaran N. Paroxetine differentially modulates LPS-induced TNF and IL-6 production in mouse macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2015; 25(2): 485–492, doi: [10.1016/j.intimp.2015.02.029](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.02.029), indexed in Pubmed: [25744603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25744603/).
 42. Grace PM, Rolan PE, Hutchinson MR. Peripheral immune contributions to the maintenance of central glial activation underlying neuropathic pain. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(7): 1322–1332, doi: [10.1016/j.bbi.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.04.003), indexed in Pubmed: [21496480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496480/).
 43. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(1): 23–36, doi: [10.1038/nrn2533](https://doi.org/10.1038/nrn2533), indexed in Pubmed: [19096368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096368/).
 44. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, et al. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev.* 2011; 63(3): 772–810, doi: [10.1124/pr.110.004135](https://doi.org/10.1124/pr.110.004135), indexed in Pubmed: [21752874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21752874/).
 45. Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(1): 83–95, doi: [10.1016/j.bbi.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.08.004), indexed in Pubmed: [19679181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679181/).
 46. Eidson LN, Murphy AZ. Blockade of Toll-like receptor 4 attenuates morphine tolerance and facilitates the pain relieving properties of morphine. *J Neurosci.* 2013; 33(40): 15952–15963, doi: [10.1523/JNEUROSCI.1609-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1609-13.2013), indexed in Pubmed: [24089500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089500/).
 47. Hutchinson MR, Loram LC, Zhang Y, et al. Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity. *Neuroscience.* 2010; 168(2): 551–563, doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.03.067](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.067), indexed in Pubmed: [20381591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381591/).
 48. Raynor K, Kong H, Chen Y, et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol.* 1994; 45(2): 330–334, indexed in Pubmed: [8114680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8114680/).
 49. Wang X, Zhang Y, Peng Y, et al. Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4. *Br J Pharmacol.* 2016; 173(5): 856–869, doi: [10.1111/bph.13394](https://doi.org/10.1111/bph.13394), indexed in Pubmed: [26603732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603732/).
 50. Cheng W, Li Y, Hou X, et al. HSP60 is involved in the neuroprotective effects of naloxone. *Mol Med Rep.* 2014; 10(4): 2172–2176, doi: [10.3892/mmr.2014.2411](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2411), indexed in Pubmed: [25051048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051048/).

51. Hutchinson MR, Northcutt AL, Hiranita T, et al. Opioid activation of toll-like receptor 4 contributes to drug reinforcement. *J Neurosci*. 2012; 32(33): 11187–11200, doi: [10.1523/JNEUROSCI.0684-12.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0684-12.2012), indexed in Pubmed: [22895704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895704/).
52. Lewis SS, Loram LC, Hutchinson MR, et al. (+)-naloxone, an opioid-inactive toll-like receptor 4 signaling inhibitor, reverses multiple models of chronic neuropathic pain in rats. *J Pain*. 2012; 13(5): 498–506, doi: [10.1016/j.jpain.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.005), indexed in Pubmed: [22520687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520687/).
53. Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol Rep*. 2008; 60(3): 297–307, indexed in Pubmed: [18622054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18622054/).
54. Jurga AM, Rojewska E, Piotrowska A, et al. Blockade of Toll-Like Receptors (TLR2, TLR4) Attenuates Pain and Potentiates Buprenorphine Analgesia in a Rat Neuropathic Pain Model. *Neural Plast*. 2016; 2016: 5238730, doi: [10.1155/2016/5238730](https://doi.org/10.1155/2016/5238730), indexed in Pubmed: [26962463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962463/).
55. Yu HR, Huang HC, Kuo HC, et al. IFN- production by human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus through TLR9-dependent and -independent pathways. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8(2): 181–188, doi: [10.1038/cmi.2010.84](https://doi.org/10.1038/cmi.2010.84), indexed in Pubmed: [21317915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317915/).
56. Liu T, Gao YJ, Ji RR. Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch. *Neurosci Bull*. 2012; 28(2): 131–144, doi: [10.1007/s12264-012-1219-5](https://doi.org/10.1007/s12264-012-1219-5), indexed in Pubmed: [22466124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466124/).
57. Due MR, Piekarz AD, Wilson N, et al. Neuroexcitatory effects of morphine-3-glucuronide are dependent on Toll-like receptor 4 signaling. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 200, doi: [10.1186/1742-2094-9-200](https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-200), indexed in Pubmed: [22898544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898544/).
58. Lewis SS, Hutchinson MR, Rezvani N, et al. Evidence that intrathecal morphine-3-glucuronide may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/MD-2 and interleukin-1beta. *Neuroscience*. 2010; 165(2): 569–583, doi: [10.1016/j.neuroscience.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.011), indexed in Pubmed: [19833175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833175/).
59. Lewis SS, Hutchinson MR, Rezvani N, et al. Evidence that intrathecal morphine-3-glucuronide may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/MD-2 and interleukin-1beta. *Neuroscience*. 2010; 165(2): 569–583, doi: [10.1016/j.neuroscience.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.011), indexed in Pubmed: [19833175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833175/).
60. Lewis SS, Hutchinson MR, Frick MM, et al. Select steroid hormone glucuronide metabolites can cause toll-like receptor 4 activation and enhanced pain. *Brain Behav Immun*. 2015; 44: 128–136, doi: [10.1016/j.bbi.2014.09.004](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.004), indexed in Pubmed: [25218902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218902/).
61. Jin XH, Wang LN, Zuo JL, et al. P2X4 receptor in the dorsal horn partially contributes to brain-derived neurotrophic factor oversecretion and toll-like receptor-4 receptor activation associated with bone cancer pain. *J Neurosci Res*. 2014; 92(12): 1690–1702, doi: [10.1002/jnr.23443](https://doi.org/10.1002/jnr.23443), indexed in Pubmed: [24984884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984884/).
62. Nagata K, Imai T, Yamashita T, et al. Antidepressants inhibit P2X4 receptor function: a possible involvement in neuropathic pain relief. *Mol Pain*. 2009; 5: 20, doi: [10.1186/1744-8069-5-20](https://doi.org/10.1186/1744-8069-5-20), indexed in Pubmed: [19389225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389225/).
63. Sobczak M, Sałaga M, Storr MA, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J Gastroenterol*. 2014; 49(1): 24–45, doi: [10.1007/s00535-013-0753-x](https://doi.org/10.1007/s00535-013-0753-x), indexed in Pubmed: [23397116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397116/).
64. Lay J, Carbone SE, DiCello JJ, et al. Distribution and trafficking of the μ -opioid receptor in enteric neurons of the guinea pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 311(2): G252–G266, doi: [10.1152/ajpgi.00184.2016](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00184.2016), indexed in Pubmed: [27365337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365337/).
65. Farzi A, Halicka J, Mayerhofer R, et al. Toll-like receptor 4 contributes to the inhibitory effect of morphine on colonic motility in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2015; 5: 9499, doi: [10.1038/srep09499](https://doi.org/10.1038/srep09499), indexed in Pubmed: [25962524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25962524/).
66. Ishihara S, Tada Y, Fukuba N, et al. Pathogenesis of irritable bowel syndrome—review regarding associated infection and immune activation. *Digestion*. 2013; 87(3): 204–211, doi: [10.1159/000350054](https://doi.org/10.1159/000350054), indexed in Pubmed: [23712295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712295/).
67. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain*. 2000; 84(1): 105–109, indexed in Pubmed: [10601678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601678/).
68. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*. 2009; 13(1): 56–64, doi: [10.1016/j.ejpain.2008.06.012](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.012), indexed in Pubmed: [18762438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762438/).
69. Ur E, White PD, Grossman A. Hypothesis: cytokines may be activated to cause depressive illness and chronic fatigue syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992; 241(5): 317–322, indexed in Pubmed: [1606197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1606197/).
70. Lucas K, Morris G, Anderson G, et al. The Toll-Like Receptor Radical Cycle Pathway: A New Drug Target in Immune-Related Chronic Fatigue. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14(7): 838–854, indexed in Pubmed: [25801843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801843/).
71. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM*. 2003; 96(1): 7–26, doi: [10.1093/qjmed/hcg002](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg002), indexed in Pubmed: [12509645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509645/).
72. Ji RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 35: 81–86, doi: [10.1016/j.pupt.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.09.001), indexed in Pubmed: [26351759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351759/).
73. Taves S, Ji RR. Itch control by Toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 226: 135–150, doi: [10.1007/978-3-662-44605-8_7](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44605-8_7), indexed in Pubmed: [25861777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861777/).
74. Liu T, Xu ZZ, Park CK, et al. Toll-like receptor 7 mediates pruritus. *Nat Neurosci*. 2010; 13(12): 1460–1462, doi: [10.1038/nn.2683](https://doi.org/10.1038/nn.2683), indexed in Pubmed: [21037581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037581/).
75. Belghiti M, Estévez-Herrera J, Giménez-Garzó C, et al. Potentiation of the transient receptor potential vanilloid 1 channel contributes to pruritogenesis in a rat model of liver disease. *J Biol Chem*. 2013; 288(14): 9675–9685, doi: [10.1074/jbc.M113.455162](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.455162), indexed in Pubmed: [23408423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408423/).
76. Nattkemper LA, Martinez-Escala ME, Gelman AB, et al. Cutaneous T-cell Lymphoma and Pruritus: The Expression of IL-31 and its Receptors in the Skin. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(7): 894–898, doi: [10.2340/00015555-2417](https://doi.org/10.2340/00015555-2417), indexed in Pubmed: [27001482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001482/).
77. Takamori A, Nambu A, Sato K, et al. IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6639, doi: [10.1038/s41598-018-25094-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-25094-4), indexed in Pubmed: [29703903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703903/).
78. Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, et al. P2X4 receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 191.
79. Trang T, Salter MW. P2X4 purinoceptor signaling in chronic pain. *Purinergic Signal*. 2012; 8(3): 621–628, doi: [10.1007/s11302-012-9306-7](https://doi.org/10.1007/s11302-012-9306-7), indexed in Pubmed: [22528681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22528681/).
80. Żylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, et al. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 26(6): 1105–1112, indexed in Pubmed: [14654262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14654262/).
81. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007; 45(3): 666–674, doi: [10.1002/hep.21553](https://doi.org/10.1002/hep.21553), indexed in Pubmed: [17326161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326161/).
82. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept

- study. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89(1): 45–51, doi: [10.2340/00015555-0553](https://doi.org/10.2340/00015555-0553), indexed in Pubmed: [19197541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19197541/).
83. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, et al. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(3): 469–479, doi: [10.1016/j.bbi.2011.12.011](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011), indexed in Pubmed: [22251606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251606/).
 84. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(5): 414–422, doi: [10.1016/S2213-2600\(13\)70043-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70043-2), indexed in Pubmed: [24429206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429206/).
 85. Haran JP, Buglione-Corbett R, Lu S. Cytokine markers as predictors of type of respiratory infection in patients during the influenza season. *Am J Emerg Med.* 2013; 31(5): 816–821, doi: [10.1016/j.ajem.2013.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.01.030), indexed in Pubmed: [23481156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481156/).
 86. Nemes E, Rozot V, Geldenhuys H, et al. C-040-404 Study Team and the Adolescent Cohort Study Team. Optimization and Interpretation of Serial QuantiFERON Testing to Measure Acquisition of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(5): 638–648, doi: [10.1164/rccm.201704-0817OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0817OC), indexed in Pubmed: [28737960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737960/).
 87. Tsuda M, Masuda T, Kitano J, et al. IFN-gamma receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(19): 8032–8037, doi: [10.1073/pnas.0810420106](https://doi.org/10.1073/pnas.0810420106), indexed in Pubmed: [19380717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380717/).
 88. Blaszczyk F, Oronska, A., Krajnik, M., Zylicz, Z. Fluvoxamine efficacy in severe dry cough in neoplastic disease. *Polska Medycyna Paliatywna.* 2005; 4: 17–20.
 89. Zylicz Z, Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27(2): 180–184, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2003.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.06.007), indexed in Pubmed: [15157042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157042/).
 90. Amini S, Peiman S, Khatuni M, et al. The Effect of Dextromethorphan Premedication on Cough and Patient Tolerance During Flexible Bronchoscopy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2017; 24(4): 263–267, doi: [10.1097/LBR.0000000000000385](https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000385), indexed in Pubmed: [28891835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891835/).
 91. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter? *Pharmacol Ther.* 2015; 147: 1–11, doi: [10.1016/j.pharmthera.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.10.002), indexed in Pubmed: [25444754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444754/).
 92. Lee YC, Chen PP. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(17): 2813–2825, doi: [10.1517/14656566.2010.507192](https://doi.org/10.1517/14656566.2010.507192), indexed in Pubmed: [20642317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642317/).
 93. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RPJ, et al. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. *Clin Liver Dis.* 2013; 17(2): 319–329, doi: [10.1016/j.cld.2012.11.006](https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.11.006), indexed in Pubmed: [23540505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23540505/).
 94. Kaul I, Amin A, Rosenberg M, et al. Use of gabapentin and pregabalin for pruritus and neuropathic pain associated with major burn injury: A retrospective chart review. *Burns.* 2018; 44(2): 414–422, doi: [10.1016/j.burns.2017.07.018](https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.07.018), indexed in Pubmed: [28822592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822592/).
 95. Zylicz Z, Krajnik, M., . The effect of gabapentin and pregabalin on symptoms other than pain and seizures. A review of the evidence. *Adv Pall Med.* 2008; 4: 179–84.
 96. Coplan PM, Sessler NE, Harikrishnan V, et al. Comparison of abuse, suspected suicidal intent, and fatalities related to the 7-day buprenorphine transdermal patch versus other opioid analgesics in the National Poison Data System. *Postgrad Med.* 2017; 129(1): 55–61, doi: [10.1080/00325481.2017.1269596](https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1269596), indexed in Pubmed: [27922764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27922764/).
 97. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, et al. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(7): 915–918, indexed in Pubmed: [15291679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291679/).

Zbigniew Żylicz^{id}

University of Rzeszów, Institute of experimental and Clinical Medicine, Rzeszów, Poland

Immunologia dla specjalistów medycyny paliatywnej. Rola receptorów *Toll-like* w wywoływaniu objawów choroby

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Żylicz Z., Immunology for palliative medicine specialists. The role of Toll-like receptors in inducing disease symptoms. *Palliat. Med. Pract.* 2019 tom 13, nr 2: 57–64.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 61–64.

Streszczenie

Organizm ludzki ochraniający jest przed czynnikami szkodliwymi pochodzącymi ze świata zewnętrznego i wewnętrznego poprzez system odporności wrodzonej i nabytej, które współpracują ze sobą zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych. Receptory *Toll-like* zlokalizowane są na powierzchni komórek mikrogleju i biorą udział w rozwoju zapalenia neurogennego, które z kolei prowadzi do wystąpienia wielu chorób i objawów, takich jak: depresja, zmęczenie, ból przewlekły i neuropatyczny, kaszel, zaparcie stolca i świąd. Aktywację receptorów *Toll-like* hamują między innymi leki przeciwdepresyjne. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości poznane zostaną nowsze leki, skuteczniej hamujące rozwój zapalenia neurogennego, co pozwoli skuteczniej leczyć objawy odporne na standardową farmakoterapię.

Palliat Med Pract 2019; 13, 2: 65–69

Słowa kluczowe: odporność wrodzona, odporność nabyta, mikroglej, receptory *Toll-like*, Pro-nocyceptywne cytokiny, zapalenie neurogenne

Wstęp

Do niedawna stwierdzenie, że specjalista medycyny paliatywnej powinien posiadać wiedzę w zakresie immunologii uważane byłoby za nieporozumienie. Nowoczesna immunologia z przeciwciałami monoklonalnymi i wieloma innymi bardzo drogimi, ale technologicznie zaawansowanymi procedurami, stanowiła w pewnym sensie zaprzeczenie zasad medycyny paliatywnej. Od pewnego czasu jednak immunolodzy starają się odpowiedzieć na pytania, które są bardzo interesujące dla specjalistów medycyny paliatywnej, mianowicie, w jaki sposób dochodzi do wystąpienia

objawów choroby i w jaki sposób mogą być skutecznie leczone. Niektóre leki znane są od dawna, jednak brakowało wiedzy dotyczącej mechanizmów ich działania. W okresie ostatnich 10 lat widoczny jest znaczny postęp w zakresie skuteczności leczenia objawów. Artykuł stanowi wprowadzenie do immunologii dla osób zainteresowanych medycyną paliatywną.

Rodzaje odporności

Organizm ludzki chroniony jest przed szkodliwymi wpływami z zewnątrz i wewnątrz przez dwa rodzaje systemów odpornościowych. Pierwszy to system

Adres do korespondencji:

Zbigniew Żylicz

Al. Majora Wacława Kopisto 2a, Rzeszów

e-mail: z.zylicz@ur.edu.pl



Palliative Medicine in Practice 2019; 13, 2, 65–69

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

odporności wrodzonej (*innate immunity*), a drugi to odporność nabyta (*acquired immunity*). Pierwszy system jest ewolucyjnie starszy i nieswoisty, wykształcony w procesie ewolucji. Do tej pory sądzono, że polega on jedynie na oporności biernej — nieprzepuszczalności barier skóry czy śluzówek, na klirensie bakterii wydalanych wraz ze śluzem przy każdym akcie kaszlu czy bieguncie, która przyspiesza usuwanie chorobotwórczych bakterii i ich toksyn z organizmu. System ten jednak posiada wiele makrofagów i innych komórek w organizmie, które niszczą większość bakterii i wirusów, niezależnie od ich rodzaju. System ten uważano w przeszłości za mało interesujący. Najważniejszy jest system drugi, specyficznej lub nabytej odporności, który jest ewolucyjnie młodszy i występuje jedynie u ssaków. Po zaatakowaniu organizmu przez bakterie, grzyby czy wirusy organizm wytwarza bardzo swoiste przeciwciała lub limfocyty cytotoksyczne, które przeciwdziałają rozwojowi infekcji. Jeżeli system jest niewydolny, dochodzi do wystąpienia choroby. Obydwa systemy odporności wrodzonej i nabytej odpowiedzialne są również za rozróżnienie własnych od obcych komórek, co odgrywa istotną rolę w rozwoju chorób autoimmunologicznych i nowotworów. Oba systemy współpracują ze sobą i nawzajem się wspomagają. W artykule omówiono głównie rolę systemu odporności wrodzonej.

Flora jelitowa (mikrobiom)

W organizmie człowieka znajduje się 10^{13} – 10^{14} komórek mikroorganizmów (ok. 1 kg), które zawierają 100-krotnie więcej genów niż organizm ludzki [1]. Są to komórki bakterii, grzybów i wirusów, które występują na skórze, w jamie ustnej, w drogach oddechowych, a głównie w przewodzie pokarmowym. System ten nazywany jest mikrobiomem [2], który niejako jest „organizmem w organizmie”, posiadającym własną dynamikę. Jeżeli mikrobiom znajduje się w równowadze i przeważają w nim bakterie niechorobotwórcze, wówczas system nie pozwala na ekspansję bakterii chorobotwórczych i zapobiega rozwojowi infekcji [2]. Jeżeli jakichś bakterii brakuje, na przykład po leczeniu antybiotykami, organizm jest bardziej wrażliwy na infekcję bakteriami chorobotwórczymi czy grzybami bądź wirusami. Mikroorganizmy, które wchodzi w skład mikrobiomu migrują do organizmu dziecka już w czasie porodu i, co jest rzeczą nową, są one bardzo ważne dla dalszego rozwoju [3]. Myszy wychowywane od urodzenia w sterylnych warunkach, nieposiadające mikrobiomu, rozwijają się bardzo powoli i nigdy nie osiągają masy zwierząt posiadających prawidłowy mikrobiom [2]. W mleku matki zawarte są cukry, które nie są trawione przez

organizm noworodka, ale są potrzebne dla wzrostu odpowiednich bakterii [4].

Bakterie kontaktują się na kilka sposobów z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) [5, 6]. Mikrobiom wpływa na procesy uczenia się, zachowanie czy wybór diety [7]. W różnych okresach życia elementy mikrobiomu mogą spełniać różne funkcje, wpływając na stan zdrowia i choroby. Na przykład infekcja bakterią *Helicobacter pylori* w dzieciństwie (najczęściej od matki) chroni przed zakażeniem prątkami gruźlicy [8], a także pałeczkami tyfusu [9]. Co więcej, zakażenie tymi bakteriami może zapobiegać rozwojowi stwardnienia rozsianego u kobiet [10]. Jednak długotrwałe zakażenie tymi bakteriami jest odpowiedzialne za zanikowe zapalenie śluzówki żołądka i rozwój raka żołądka [11].

Z praktycznego punktu widzenia jednorazowe leczenie antybiotykami zaburza funkcjonowanie mikrobiomu na okres kilku lat [12]. Podanie morfiny także zaburza funkcjonowanie mikrobiomu [13], powodując zmiany w przepuszczalności bariery jelitowej i przenikanie do krążenia patogenów z jelit. Wiele innych leków również zaburza funkcjonowanie mikrobiomu. Ćwiczenia i wysiłek fizyczny są bardzo istotne dla „zdrowia” mikrobiomu i jego zdolności do zapobiegania zakażeniom [14]. Mikrobiom zmienia się także w miarę uprawiania wysiłku fizycznego i z wiekiem. U osób starszych flora bakteryjna może ulec zmianie z komensalnej na patogenną [15].

Receptory Toll-like

Jednym ze sposobów komunikacji mikrobiomu z OUN stanowi wiązanie cząsteczek lipopolisacharydów (LPS) pochodzenia bakteryjnego z receptorami rozpoznającymi wzorce (*pattern recognition receptors*). Receptory te wykrywają potencjalne patogeny (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*), a także związki, które mogłyby stanowić zagrożenie dla organizmu (DAMP, *danger associated molecular patterns*). Wśród tych receptorów ważną rolę odgrywa rodzina białek przezbłonowych nazywana receptorami Toll-like (TL) [16], których wyróżniono 13 rodzajów, w tym 10 u ludzi. Receptory TL wiążą się z wieloma różnymi związkami i białkami, przy czym ligandy mogą te receptory pobudzać lub hamować. Pobudzenie niektórych receptorów TL stymuluje produkcję cytokin pro-zapalnych [16]. Receptory TL są mało wybiórcze, a także nie są stereoselektywne. Makrofagi znajdują się we krwi obwodowej, na których te receptory się znajdują, wydzielają prozapalne cytokiny IL-1 β , interferon γ (IFN- γ , *interferon γ*) i czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumors necrosis factor α*) pod wpływem LPS zawartych w szczepionce tyfusu [17]. Aktywacja receptorów TL może także stymulować

produkcję cytokin przeciwzapalnych [18], co powoduje efekt odwrotny. Receptory TL zlokalizowane na komórkach mikrogleju w OUN są odpowiedzialne za rozwój zapalenia neurogennego, co powoduje wystąpienie wielu objawów [16].

Jedną z odpowiedzi receptorów TL na infekcję wirusową stanowi produkcja IFN- α , który jest odpowiedzialny za niszczenie wirusów [19]. Z kolei leczenie chorych z zakażeniami wirusowymi IFN- α wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia depresji [19]. Wykazano, że infekcje mogą doprowadzić do stanu zapalnego w układzie nerwowym, który jest odpowiedzialny za rozwój depresji [20] (patrz dalej). Oprócz depresji, związek pomiędzy zapaleniem neurogennym a rozwojem schorzenia opisano dla choroby Parkinsona [21, 22], zespołu atrofii wielonarządowej [21], otępienia [23], zespołu Guillian-Barré [24], stwardnienia rozсіяnego [25] i innych chorób zanikowych układu nerwowego. System odporności biernej powiązано ze wzrostem nowotworów, między innymi narządu rodnego u kobiet [26], jelita grubego [27], płuca [28] i wątroby [29].

Rola systemu wrodzonej odporności w rozwoju objawów choroby

Dla specjalisty medycyny paliatywnej najważniejszy jest udział systemu wrodzonej odporności w wystąpieniu objawów, ponieważ wiedza w tym zakresie może pozwolić na opracowanie skuteczniejszych metod leczenia. Mechanizmy rozwoju niektórych objawów omówiono poniżej bardziej szczegółowo.

Depresja

Aktualne dane sugerują, że zapalenie neurogenne występujące na skutek stresu czy infekcji stanowi pierwotną przyczynę rozwoju depresji [30]. U chorych na depresję stwierdzane są podwyższone stężenia cytokin prozapalnych, białek ostrej fazy i cząsteczek adhezyjnych [31]. Obecność markerów zapalenia w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z nasileniem objawów depresji [32–34]. Ponadto, jak już wspomniano, terapeutyczne zastosowanie IFN- α u 50% leczonych chorych powoduje wystąpienie depresji [35]. Interferon α jest silnym induktorem prozapalnych cytokin: IL-6, w mniejszym stopniu IL-1 β i TNF- α [35]. Interesujące, że objawy depresji bardzo dobrze odpowiadają na leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) [36]. Depresja wywołana leczeniem IFN- α jest związana ze zmianą metabolizmu serotoniny spowodowaną zwiększoną aktywnością enzymu indoleaminy-2, 3, dioksygenazy, która metabolizuje tryptofan do kynureniny, która następnie metabolizowana jest do kwasu chinolinowego [37], co

powoduje zmniejszenie dostępności serotoniny typowe dla depresji. Skuteczne leczenie depresji zmniejsza aktywność cytokin pro-zapalnych [38]. Różne leki przeciwdepresyjne wykazują różne działanie na receptory TL i skutkują innymi zmianami w aktywności cytokin [39, 40], dlatego zmiana („rotacja”) leków przeciwdepresyjnych może być uzasadniona. Ogólnie można stwierdzić, że leki z grupy SSRI hamują receptory TL i w tym mechanizmie zmniejszają wydzielanie prozapalnych cytokin [41].

Ból przewlekły i neuropatyczny

Do niedawna sądzono, że inne niż neurony komórki w OUN były jedynie „pomocnicze” lub „podtrzymujące”. Jednak w ostatnich latach udowodniono, że komórki mikrogleju, a zwłaszcza znajdujące się na nich receptory TL, które są odpowiedzialne za rozwój zapalenia neurogennego, odgrywają istotną rolę w patomechanizmie bólu przewlekłego [42, 43]. Proces wystąpienia i chronifikacji bólu zależy od centralnego sygnalizowania immunologicznego, które zaczyna się od aktywacji receptorów TL [44]. Ponieważ aktywacja receptorów TL (głównie TLR-2 i TLR-4) najczęściej powoduje działanie prozapalne, przeciwdziałają one efektowi przeciwbólowemu opioidów. Co więcej, aktywacja receptorów TL może być odpowiedzialna za zjawiska, takie jak hiperalgezia indukowana opioidami, szybki rozwój tolerancji na działanie przeciwbólowe i uzależnienie od opioidów [45, 46]. Z punktu widzenia leczenia przeciwbólowego korzystne byłoby zahamowanie aktywacji receptorów TL.

Do niedawna sądzono, że opioidy wywierają efekty farmakologiczne wyłącznie poprzez receptory opioidowe μ , γ i δ , czego dowodem było odwrócenie działania opioidów obserwowane po podaniu antagonisty receptorów opioidowych — naloksonu. Obecnie wiadomo, że opioidy łączą się także z receptorami TL w OUN, a receptory TL są również hamowane przez nalokson. Różnica jest jednak zasadnicza: receptory TL, oprócz opioidów [45], łączą się z wieloma innymi związkami, między innymi z lekami przeciwdepresyjnymi [47]. Inną różnicę stanowi fakt, że receptory opioidowe są stereoselektywne [48]. W przyrodzie występują wyłącznie lewoskrętne (–) izomery opioidów i jedynie takie wykazują działanie przeciwbólowe. Izomery prawoskrętne (+) są syntetyzowane w laboratoriach i stanowią jakby „uboczny” efekt syntezy. Receptory TL można jednak wybiórczo zablokować (+) naloksonem, podczas kiedy lek ten nie wpływa na receptory opioidowe [49]. Jeżeli receptory TL miałyby działanie przeciwanalgetyczne i prozapalne, takie zablokowanie mogłoby przynieść korzyść [50, 51]. W interesującym doświadczeniu przeprowadzonym przez Lewis i wsp. wśród myszy stwierdzono, że zablo-

kowanie TLR-2 i TLR-4 poprzez podanie (+)-naloksonu jest skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego [52]. Podobne wyniki uzyskała Mika i wsp. [53]. Zablokowanie receptorów TL zwiększa działanie analgetyczne buprenorfiny u szczurów [54].

W bólu neuropatycznym dochodzi do uszkodzenia tkanki nerwowej, zwłaszcza na powierzchni neuronów czuciowych odpowiedzialnych za czucie bólu znajdują się między innymi TLR-2, TLR-3, TLR-4 i TLR-7. Do aktywacji tych receptorów może dojść po wykryciu egzogennych PAMPS (np. infekcja nerwu przez *Vari-cella zoster*) [55] i endogennych DAMPS uwolnionych z uszkodzonych tkanek [56]. Ponadto TLR-4, najważniejszy receptor w przewodnictwie bólowym, może być aktywowany poprzez glukuronidy hormonów i leków. Receptor TL-4 jest silnie aktywowany przez morfino-3-glukuronid, co prowadzi do antyanalgetycznych skutków związanych z produkcją prozapalnych cytokin [57, 59]. Receptory TL-4 mogą aktywować także glukuronidy estrogenów i w ten sposób wpływać na różne odczuwanie bólu u różnych płci [60].

Receptory TL odgrywają ważną rolę w leczeniu bólu, jednak receptorów pronocycyptywnych jest znacznie więcej. ATP stanowi bardzo istotny czynnik działający poprzez mikroglejowe receptory purynowe P2X4, które z kolei mogą aktywować TLR-4 [61]. P2X4 to także miejsce uchwytu dla wielu nieopioidowych leków przeciwbólowych. Leki przeciwdepresyjne, takie jak paroksetyna, są silnymi inhibitorami receptorów P2X4 [62]. Prawdopodobnie powyższy mechanizm powoduje również efekt przeciwbólowy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w bólu neuropatycznym.

Zaparcie stolca

Opioidy powodują zaparcie poprzez reakcję z receptorami opioidowymi na zakończeniach entero neuronów w przewodzie pokarmowym [63]. Oprócz receptorów opioidowych [64], na tych samych zakończeniach nerwowych zlokalizowane są także TLR-4 [65], których aktywacja powoduje stan miejscowego zapalenia, i podobnie jak w zespole drażliwego jelita [66], powodują zaburzenia motoryki jelit i zaparcia. Nalokson podawany drogą doustną razem z opioidami może również wykazywać działanie poprzez blokadę receptorów TL [67, 68]. Przeszłe badania dotyczyć mogą roli specyficznych inhibitorów TLR-4, na przykład (+)-naloksonu w przeciwdziałaniu rozwojowi i leczeniu zaparcia stolca.

Zmęczenie

Zmęczenie należy do bardzo ogólnych i słabo poznanych objawów towarzyszących wielu chorobom, w tym autoimmunologicznym i nowotworowym. Od

wielu lat zmęczenie powiązано z aktywnością niektórych cytokin zapalnych [69], jednak niedawno stwierdzono związek zmęczenia z aktywacją receptorów TL. Zwiększona przepuszczalność śluzówek jelitowych charakterystyczna dla niektórych chorób powoduje translokację Gram-ujemnych bakterii i pochodzących od nich LPS, co skutkuje aktywacją receptorów TL, które uruchamiają produkcję rodników i stymulują proces zapalny [70].

Świąd

Świąd jest z wielu względów podobny do bólu; podobnie, jak w przypadku bólu, wyróżniono świąd ostry i przewlekły. Przewlekły świąd można podzielić na zapalny i neuropatyczny [71]. Świąd zapalny jest zależny od zapalenia skóry, a impulsy świądu wywodzą się zwykle z obwodu. W okresie późniejszym zarówno w świądzie zapalnym, jak i neuropatycznym istotną rolę odgrywa aktywacja mikrogleju i zapalenie neurogenne [72]. W ośrodkowym procesie neurozapalnym (sensytyzacji) biorą udział receptory TL-2, TL-3 i TL-7 [73, 74], które rozpoczynają proces wydzielania różnych cytokin. W kaskadzie pronocycyptywnej istotną rolę odgrywają również receptory vanilloidowe [75]. Jako najbardziej „świądogenną” uznano IL-31 [76, 77], jednak jej roli do tej pory nie zdefiniowano. Niejasna pozostaje również rola receptorów purynowych P2X w patogenezie świądu, które odgrywają istotną rolę w aktywacji receptorów TL-4 [61] w bólu neuropatycznym [78, 79] i być może także w świądzie neuropatycznym, choć w tym ostatni przypadku brak danych.

Świąd zapalny w przebiegu chorób nowotworowych reaguje dobrze na paroksetynę [80], natomiast świąd w przebiegu cholestazy odpowiada na sertralinę [81]. Paroksetyna i fluwoksamina są bardzo skuteczne w leczeniu przewlekłego świądu z objawami dermatologicznymi (zapaleniem skóry) [82]. Wymienione leki najsilniej hamują rozwój zapalenia neurogennego mikrogleju [83]. Ponadto, paroksetyna uznawana jest za silnego inhibitora receptorów P2X4 [62]. Do tej pory nie ustalono, które leki działają na jakie receptory.

Kaszel

Kaszel można podzielić na fizjologiczny, służący do usuwania wydzieliny i ciała obcych z dróg oddechowych, i patologiczny, który jest wywołany sensytyzacją centralnych ośrodków, który może mieć charakter ciągły. Pacjent z takim kaszlem reaguje na bardzo niewielkie zmiany temperatury czy ruch powietrza. Przewlekły, suchy kaszel podobny jest do bólu neuropatycznego [84]. Sensytyzacja centralnych ośrodków kaszlu może wystąpić po infekcji rinowirusami, wirusami grypy lub prątkami gruźlicy [85, 86], które

powodują kaszel prawdopodobnie poprzez aktywację receptorów TL i wzmożoną produkcję IF- γ ; ten ostatni aktywuje receptory purynowe P2X4 na komórkach mikrogleju i powoduje zapalenie neurogenne [87]. Jest to interesujące w świetle faktu, że paroksetyna silnie hamuje receptor P2X4 [62]. Paroksetyna silnie hamuje reakcję receptorów TL na bakteryjne LPS, hamując u myszy wydzielanie prozapalnych cytokin [41]. W 2004 roku opisano kilka przypadków chorych z przewlekłym kaszlem, który bardzo szybko odpowiadał paroksetynę lub fluwoksaminę [88, 89].

Opioidy, w tym kodeina, stanowią podstawę leczenia przewlekłego kaszlu. Od dawna było wiadomo, że receptor odpowiedzialny za zahamowanie kaszlu nie jest stereoselektywny. Kaszel bardzo dobrze reaguje na prawoskrętne pochodne silnego opioidu levorfanolu, czyli dekstrometorfanu [90], który wiąże się z receptorem TLR-4 i, przynajmniej *in vitro*, powoduje jego zahamowanie [45].

Podsumowanie

Immunologia staje się bardzo ważną dziedziną, która może wytłumaczyć występowanie wielu obja-

wów, a poprzez identyfikację kluczowych receptorów, sugeruje nowe, skuteczniejsze metody ich leczenia. Rola zapalenia neurogennego w komórkach mikrogleju stanowi obecnie przedmiot wielu badań. Wydaje się, że kilka grup receptorów stanowi punkt uchwytu znanych i potencjalnie nowych leków. Interesujące, że wiele objawów trudnych do leczenia w medycynie paliatywnej cechuje podobny patomechanizm. Wiele leków, takich jak paroksetyna oddziałująca na te procesy, okazało się skutecznych zarówno w leczeniu depresji [91], bólu [92], świądu [93], a także, być może, kaszlu [89]. Jednak możliwości wpływania na powyższe objawy nie są ograniczone do leków z grup SSRI i inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI, *selective noradrenaline reuptake inhibitors*). W procesach tych istotną rolę odgrywa napływ jonów wapnia, hamowany przez gabapentynę i pregabalinę [94], które wykazują aktywność w leczeniu wielu objawów wywołanych ośrodkową sensytyzacją [95]. Do niedawna rozwój nowych leków przeciwdepresyjnych SSRI był zahamowany z powodu doniesień o podwyższonym ryzyku samobójstwa u młodzieży [96, 97]. Wydaje się jednak, że możliwy jest dalszy rozwój tej grupy leków, nie tylko w leczeniu depresji.