

Profil cytokin w ludzkiej skórze w reakcji na eksperymentalne zapalenie, bodźce bólowe i podanie inhibitora COX: badanie z użyciem mikrodializy

Cytokine profile in human skin in response to experimental inflammation, noxious stimulation, and administration of a COX-inhibitor: A microdialysis study

Pain 139 (2008) 15–27

M.S. Angst^a, J.D. Clark^{a,b}, B. Carvalho^a, M. Tingle^a, M. Schmelz^c, D.C. Yeomans^a

^aDepartment of Anesthesia, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305–5117, USA, ^bDepartment of Anesthesia, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA 94304, USA, ^cDepartment of Anesthesiology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Abstract: Animal studies have documented a critical role for cytokines in cell signaling events underlying inflammation and pain associated with tissue injury. While clinical reports indicate an important role of cytokines in inflammatory pain, methodological limitations have made systematic human studies difficult. This study examined the utility of a human in vivo bioassay combining microdialysis with multiplex immunoassay techniques for measuring cytokine arrays in tissue. The first experiment measured cytokines in interstitial fluid collected from non-inflamed and experimentally inflamed skin (UVB). The effects of noxious heat on cytokine release were also assessed. The second experiment examined whether anti-hyperalgesic effects of the COX-inhibitor ibuprofen were associated with decreased tissue levels of the pro-inflammatory cytokines IL-1beta and IL-6. In the first experiment, inflammation significantly increased IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, G-CSF, and MIP-1beta. Noxious heat but not experimental inflammation significantly increased IL-7 and IL-13. In the second experiment, an oral dose of 400 and 800 mg ibuprofen produced similar anti-hyperalgesic effects suggesting a ceiling effect. Tissue levels of IL-1beta and IL-6 were not affected after the 400 mg dose but decreased significantly ($44\pm 32\%$ and $38\pm 13\%$) after the 800 mg dose. These results support the utility of explored method for tracking cytokines in human tissue and suggest that anti-hyperalgesic and anti-inflammatory effects of ibuprofen are at least partially dissociated. The data further suggest that high clinical doses of ibuprofen exert anti-inflammatory effects by down-regulating tissue cytokine levels. Explored human bioassay is a promising tool for studying the pathology and pharmacology of inflammatory and chronic pain conditions.

Keywords: Microdialysis; Skin; Human; Ultraviolet B; Sunburn; Inflammation; Cytokines; Interleukins; Chemokines; Nerve Growth Factor; Cyclooxygenase Inhibitor; Ibuprofen; Hyperalgesia; Heat; Mechanical; Analgesia; Anti-hyperalgesia; Anti-inflammatory

Streszczenie: W badaniach na zwierzętach udokumentowano krytyczną rolę cytokin w zdarzeniach sygnalizacji komórkowej, leżących u podłoża zapalenia i bólu powiązanego z uszkodzeniem tkanki. Chociaż w badaniach klinicznych wskazuje się na istotną rolę cytokin w bólu zapalnym, to ograniczenia metodologiczne sprawiają, że systematyczne badania u ludzi są trudne do przeprowadzenia. W badaniu tym sprawdzono użyteczność oznaczenia biologicznego prowadzonego u ludzi w warunkach *in vivo*, łączącego mikrodializę z technikami mnogich oznaczeń immunologicznych w celu pomiaru zestawu cytokin w tkance. W pierwszym eksperymencie mierzono cytokiny w płynie śródmiąższowym zebrany z skóry bez stanu zapalnego i po wywołaniu eksperymentalnego zapalenia skóry (UVB). Oceniono również wpływy szkodliwego bodźca termicznego na uwalnianie cytokin. W drugim eksperymencie sprawdzono, czy osłabienie hiperalgezji, wywierane przez inhibitor COX-ibuprofen, było związane ze zmniejszonymi stężeniami cytokin prozapalnych IL-1 β i IL-6 w tkance. W pierwszym eksperymencie zapalenie istotnie zwiększyło stężenie IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, G-CSF oraz MIP-1 β . Szkodliwy bodziec termiczny, w przeciwieństwie do eksperymentalnego zapalenia, istotnie zwiększył stężenie IL-7 i IL-13. W drugim eksperymencie, doustne podanie 400 i 800 mg ibuprofenu wywołało podobne działanie osłabiające hiperalgezę, co wskazuje na efekt pułapowy. Stężenia IL-1 β i IL-6 w tkance nie były zaburzone po podaniu 400 mg ibuprofenu, ale zmniejszyły się istotnie ($44 \pm 32\%$ oraz $38 \pm 13\%$) po podaniu 800 mg ibuprofenu. Wyniki te wskazują na użyteczność badanej metody oznaczania cytokin w ludzkiej tkance oraz sugerują, że osłabienie hiperalgezji oraz działanie przeciwzapalne ibuprofenu są co najmniej częściowo odrębne. Wyniki wskazują również, że duże kliniczne dawki ibuprofenu wywierają działanie przeciwzapalne poprzez obniżenie stężenia cytokin w tkance.

Przedstawione w tej tkance oznaczenia biologiczne u człowieka są obiecującym narzędziem badania patologii i farmakologii schorzeń zapalnych i przebiegających z bólem przewlekłym.

Słowa kluczowe: Mikrodializa; Skóra; Człowiek; Ultrafiolet B; Oparzenie słoneczne; Zapalenie; Cytokiny; Interleukiny; Chemokiny, Czynniki Wzrostu Nerwów; Inhibitor cyklooksygenazy; Ibuprofen; Hiperalgezja; Wysoka temperatura; Mechaniczne; Analgezja; Anty-hiperalgezja; Przeciwwzapalny