

Ewa Z. Balkowiec-Iskra¹, Iwona Kurkowska-Jastrzębska²

Wzajemne oddziaływania układów odpornościowego i dopaminergicznego*

Interactions between immune and dopaminergic systems

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
² II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Badania nad zaburzeniami funkcjonowania układu odpornościowego, obserwowane w przebiegu chorób neurologicznych dały początek rozwojowi neuroimmunologii. W poniższej pracy przedstawiono dane opisujące zaburzenia immunologiczne towarzyszące dysfunkcjom układu dopaminergicznego. Szczegółowo ukazano wpływ dopaminy na komórki układu odpornościowego oraz wpływ obniżonego poziomu dopaminy na funkcjonowanie układu odpornościowego.

Summary

Studies describing immune system dysfunctions, observed during neurological diseases, let a new branch of science, the neuroimmunology, to be born. In the study, data showing immune system abnormalities accompanied to dopaminergic system changes have been revealed. Influence of dopamine on immune cell functioning as well as decreased concentration of central dopamine on immune system have been described.

Słowa kluczowe: układ dopaminergiczny, dopamina, układ odpornościowy, choroba Parkinsona, MPTP

Key words: dopaminergic system, dopamine, immune system, Parkinson's disease, MPTP.

Wstęp

Pierwsze doniesienia dotyczące współdziałania układów odpornościowego i nerwowego pojawiły się na początku dwudziestego wieku. W 1926 roku Metelnikov wykazał, że warunki psychologiczne modulują odpowiedź odpornościową (29). Jednak dopiero w latach 60. i 70. przeprowadzono badania pozwalające na udowodnienie wzajemnej zależności pomiędzy oboma układami. Prace te zaowocowały powstaniem nowej gałęzi nauki – neuroimmunologii. Obecnie uważa się, że u podstaw patogenezy wielu chorób, takich jak: astma, alergie, nowotwory, czy chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jak choroba Alzheimera i stwardnienie rozsiane, leżą zaburzenia neuroimmunologiczne.

* Praca powstała przy poparciu Fundacji na Rzecz Wspierania Polskiej Farmacji i Medycyny Polpharma (Grant nr 005/2002)

Stwierdzenie występowania dysfunkcji układu odpornościowego u osób cierpiących na schorzenia, w przebiegu których stwierdza się zaburzenia przewodnictwa dopaminergicznego (choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, schizofrenia) dało początek badaniom nad wzajemnymi powiązaniem pomiędzy układami dopaminergicznym i odpornościowym.

Zmiany w układzie odpornościowym u pacjentów z chorobą Parkinsona

W przebiegu choroby Parkinsona (ch.P.) zaobserwowano szereg zmian w parametrach układu odpornościowego, dowodzących jego aktywacji. Zmiany te stwierdzano zarówno w istocie czarnej i prążkowie, jak również w obwodowym układzie immunologicznym.

W mózgu, w miejscach objętych procesem degeneracyjnym występuje reakcja zapalna o niewielkim nasileniu. Stwierdzono min. aktywację komórek mikrogleju w obszarze istoty czarnej, zwiększenie ekspresji antygenów głównego układu zgodności tkankowej oraz podwyższenie ekspresji cytokin prozapalnych (19, 23). W obrębie hipokampa chorych na ch.P. obserwowano też podwyższone stężenie IL-2 (3). W płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na ch.P. stwierdzono podwyższenie ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, TNF- α , a na powierzchni monocytów płynu mózgowo-rdzeniowego zwiększenie ekspresji antygenów zgodności tkankowej. Opisano obecność przeciwciał przeciwko neuronom dopaminergicznym w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na ch.P. oraz podwyższoną aktywność procesów cytotoxycywności komórkowej zależnej od przeciwciał (12).

Tym samym proces degeneracyjny w mózgu powodował rozwój reakcji zapalnej miejscowo w on i immunizację obwodową antygenami mózgowymi uwalnianymi z uszkodzonych neuronów. Z drugiej strony u chorych na ch.P. stwierdzono wiele zaburzeń w obwodowym układzie immunologicznym, obejmujących przede wszystkim zmniejszenie całkowitej liczby limfocytów T (CD3+) i limfocytów B (CD19+) oraz obniżenie odpowiedzi blastycznej na mitogeny (konkanaalinę A i fitohemaglutyninę) (18). Obserwowano też spadek liczby komórek NK i limfocytów CD4+. W dalszych badaniach wykazano, że obniżeniu ulega głównie liczba dziewiczych limfocytów CD4 + CD45R α + jak również limfocytów T pamięci (CD45RO) (6). Znalaziono również pośrednie dowody na aktywację limfocytów T w przebiegu ch.P.: stwierdzono m.in. podwyższenie aktywności deaminazy adenozyliny oraz upośledzenie produkcji IL-2 przez limfocyty krwi obwodowej, jak również zmniejszenie liczby receptorów dla TNF- α (tumor necrosis factor) i IFN- γ (interferon). Stwierdzano również zmniejszenie produkcji przeciwciał (25). Wykazano też obniżenie gęstości receptorów D2 u pacjentów z ch.P. i chorobą Wilsona (16). We krwi obwodowej i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na ch.P. stwierdza się podwyższoną liczbę limfocytów T $\gamma\delta$ + (18).

Uważa się, że zmiany reaktywności komórek układu immunologicznego, a także ich liczby są związane najprawdopodobniej ze spadkiem ośrodkowego stężenia dopaminy. U chorych na schizofrenię, u których stwierdza się zwiększoną aktyw-

ność układu dopaminergicznego obserwuje się również zmiany w układzie odpornościowym (10). Są one znacznie mniej poznane niż w ch.P.; stwierdza się m.in. zwiększenie liczby limfocytów T populacji CD4+, podwyższenie stężenia IL-6 w surowicy. Obserwowano też upośledzenie produkcji IL-2 oraz podwyższenie stężenia rozpuszczalnego receptora dla IL-2, co wskazuje na hamowanie czynności układu odpornościowego (40).

Immunomodulujące działanie dopaminy

Dopamina jest główną katecholaminą pełniącą rolę neuroprzekaźnika w mózgu ssaków. W on bierze udział w regulacji procesów poznawania, lokomocji i wydzielania neuroendokrynnego.

W obwodowym układzie nerwowym reguluje przede wszystkim funkcję nerek i naczyń krwionośnych, wpływając na homeostazę jonu sodowego, przepływ nerkowy i działanie układu sercowo-naczyniowego (42).

Nie jest do końca wyjaśnione w jaki sposób dopamina produkowana w on wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego.

Postuluje się, że układ dopaminergiczny reguluje wydzielanie neuroprzekaźników o udowodnionym działaniu immunomodulacyjnym. Stwierdzono, że obniżenie stężenia dopaminy w układzie nigrostriatalnym powoduje znamienne podwyższenie ilości mRNA met-enkefalin i pro-enkefalin w prążkowiu. Dokomorowe podanie met-enkefalin powoduje natomiast zmniejszenie produkcji przeciwciał i upośledzenie funkcji limfocytów CD4+ (22).

Podkreślana jest też rola ośrodkowej dopaminy w regulowaniu syntezy i wydzielania hormonów oddziałujących na układ odpornościowy. Wpływ taki stwierdzono między innymi dla prolaktyny, będącej jednym z ważniejszych hormonów immunomodulujących.

Zahamowanie wydzielania prolaktyny przez bromokryptynę powoduje leukopenię, osłabienie odpowiedzi humoralnej, hamowanie dojrzewania komórek LAK i modulację ekspresji receptorów na powierzchni komórek NK i komórek LAK. U myszy otrzymujących MPTP (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyną) stwierdzono również zmiany stężenia somatostatyny – substancji o udowodnionym działaniu immunomodulującym (4).

Dopamina uwalniana z zakończeń nerwowych zaopatrujących narządy limfatyczne, takie jak śledziona i węzły chłonne, lub produkowana przez komórki układu odpornościowego oddziałuje na komórki układu odpornościowego.

Wpływ dopaminy na funkcje komórek efektorowych układu odpornościowego

Szereg badań wykazuje, że ludzkie leukocyty znajdują się pod kontrolą układu dopaminergicznego. Pikomolarne stężenia dopaminy stwierdzono w limfocytach,

neutrofilach i makrofagach. 0,1–0,2% całkowitego stężenia wewnątrzkomórkowego katecholamin, w tym dopaminy znajduje się wewnątrz jądra komórkowego, co sugeruje ich rolę w regulacji czynności składników jądrowych. Sugerowane jest istnienie układu wychwytyjącego katecholaminy w limfocytach i komórkach szpiku kostnego. Stwierdzono, że ludzkie komórki jednojądrzaste wydzielają katecholaminy (24). Limfocyty mogą produkować dopaminę oraz wykazują ekspresję hydroksylazy tyrozyny. Dowiedziono, że proliferacja i funkcjonowanie ludzkich limfocytów hamowana jest przez dopaminę a także, że dopamina powodować może apoptozę neutrofilii i modulować funkcjonowanie monocytów. Na powierzchni krążących komórek układu odpornościowego stwierdzono też obecność receptorów dla dopaminy (35).

Eozynofile i neutrofile wykazują ekspresję wszystkich typów receptorów dopaminergicznych, podobnie jak komórki NK i limfocyty T. Członkowska i wsp. obserwowali wiązanie selektywnego ligandu receptorów D_2 - 3H spiperonu do limfocytów (15). Pomimo że limfocyty T wykazują niską ekspresję receptorów dopaminergicznych, są wrażliwe na działanie agonistów dopaminy (20). Dopamina może działać poprzez receptory dla innych katecholamin, takich jak receptory β -adrenergiczne. Pobudzenie receptorów dopaminergicznych obserwuje się w procesach proliferacji, różnicowania i śmierci leukocytów. Czynności te regulowane są głównie za pośrednictwem receptorów typu D_2 . Postuluje się, że dysregulacja ekspresji receptorów D_2 i D_4 odpowiedzialna może być za zaburzenia procesów wzrostu, różnicowania i apoptozy ludzkich leukocytów, a w konsekwencji również za funkcjonowanie układu odpornościowego (26).

Obniżenie ekspresji receptorów dopaminergicznych na powierzchni limfocytów stwierdza się w przebiegu choroby Parkinsona i nowotworów złośliwych u myszy, natomiast podwyższenie ekspresji u chorych na migrenę (5). Wykazano, że wraz z wiekiem maleje liczba receptorów D_3 na powierzchni leukocytów krwi obwodowej u ludzi. Haloperidol – antagonist receptorów dopaminergicznych, hamuje wydzielanie takich cytokin prozapalnych jak $TNF-\alpha$ i $IL-1\beta$ *in vitro*, jak również moduluje przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów dzięki ograniczeniu zapalenia (31).

Wpływ dopaminy na funkcje różnych populacji leukocytów u ludzi i zwierząt doświadczalnych

Limfocyty

Zarówno w ludzkich jak i mysich limfocytach T i B stwierdza się obecność dopaminy (8). Uważa się, że odpowiedzialna jest ona za regulowanie proliferacji tych komórek. Wiele badań *in vitro* wykazało, że dopamina hamuje proliferację zarówno mysich jak i ludzkich limfocytów. Również prekursor dopaminy – L-dopa ogranicza proliferację limfocytów (36). Dopamina zmniejsza również proliferację komórek B9 chłoniaka z limfocytów B i z komórek CTLL-2. Basu i wsp. wykazali natomiast, że dopamina pobudza proliferację limfocytów T i B

myszy chorych na nowotwór i myszy kontrolnych (7). Również podanie myszom agonistów receptorów D_1 – SKF 38393, jak również D_2 – LY 171555, wzmacniało stymulowaną lipopolidacharydem lub konkanawaliną A proliferację limfocytów T (38).

Alaniz i wsp. sugerują, że katecholaminy odgrywają kluczową rolę w modulacji odpowiedzi odpornościowej zależnej od limfocytów T. Wykazali oni, że myszy pozbawione genu β -hydroksylazy dopaminy charakteryzują się nie zmienionym profilem immunologicznym w środowisku wolnym od patogenów, jednak przeniesione do standardowych warunków podatne są na zakażenia *Lysteria monocytogenes* i *Mycobacterium tuberculosis*. Sugeruje się, że stan taki spowodowany jest upośledzoną czynnością limfocytów T i obniżoną produkcją przeciwciał IgG 2a, zależną od limfocytów Th1 (1).

Stwierdzono również, że bromokryptyna, będąca agonistą receptorów dopaminergicznych, hamuje produkowanie przeciwciał i funkcjonowanie zarówno pobudzonych jak i spoczynkowych limfocytów T (32).

Neutrofile

Wykazano, że neutrofile posiadają zdolność magazynowania, wychwytu i syntetyzowania dopaminy (13). Podanie myszom 6-hydroksydopaminy (6-OHDA) powoduje wzmocnienie zdolności fagocytarnych tych komórek u myszy. W badaniach *in vitro* wykazano natomiast, że dodanie do hodowli neutrofilii dopaminy w stężeniu odpowiadającym stężeniu terapeutycznemu w surowicy, hamuje odpowiedź fagocytarną na patogeny bakteryjne (39). Pomimo że nie znaleziono na powierzchni neutrofilii receptorów dopaminergicznych, wykazano, że bromokryptyna hamuje uwalnianie z nich TNF- α , sugerując możliwą rolę receptorów dopaminergicznych w regulacji czynności tych komórek (28).

Makrofagi

Wykazano, że dopamina posiada silne właściwości stymulujące funkcje makrofagów. Dootrzewnowa iniekcja dopaminy pobudza aktywność przeciwnowotworową makrofagów otrzewnowych (17). Podobnie stwierdzono, że dopamina pobudza indukowaną przez IFN- γ fagocytozę w mysich makrofagach szpikowych (37). Inne badanie wykazało, że antagoniści receptorów D_1 hamują wywoływane chlorpromazyną wydzielanie IL-10 z ludzkich makrofagów. Stwierdzono również, że agoniści receptorów dopaminergicznych indukują podwyższenie ekspresji receptora Fc- γ na powierzchni makrofagów (21).

Komórki NK

Dopamina powoduje znamienne statystycznie wzrost przeciwnowotworowej aktywności komórek NK. Podanie noworodkom myszy 6-OHDA, obniżającego poziomu dopaminy, wywołuje znaczące obniżenie u nich aktywności komórek NK. Wykazano również, że podanie myszom antagonisty receptora dopaminergicznego hamuje aktywność śledzionowych komórek NK (41).

Wpływ obniżonego poziomu dopaminy w oun na funkcjonowanie układu odpornościowego

Pierwsze doniesienie dotyczące modulacji układu odpornościowego przez obniżenie ośrodkowego poziomu dopaminy pojawiło się w 1989 roku, kiedy to Renoux i wsp. wykazali, że intoksykacja zwierząt laboratoryjnych MPTP (toksyną wybiórczo uszkadzającą ośrodkowy układ dopaminergiczny) powoduje u nich depresję układu odpornościowego, objawiającą się zahamowaniem funkcjonowania limfocytów T (34). Bieganowska i wsp. wykazali znamienne statystycznie spadki proliferacji limfocytów śledziony stymulowanych mitogenem oraz zmniejszenie liczby komórek śledzionowych wydzielających przeciwciała u myszy otrzymujących MPTP (9). Uszkodzenie układu dopaminergicznego przez MPTP powodowało również nasilenie zmian nowotworowych u myszy, najprawdopodobniej w mechanizmie osłabienia funkcjonowania cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK.

Dokomorowa iniekcja 6-OHDA, która redukuje zarówno ilość dopaminy jak i noradrenaliny w oun, powoduje upośledzenie pierwotnej odpowiedzi humoralnej na erytrocyty owcy i aktywację śledzionowych limfocytów T supresorywnych (14). Nistico i wsp. wykazali również, że stymulacja receptorów D_1 w różnych obszarach układu dopaminergicznego w mózgu powodowała hamowanie lub pobudzanie działania komórek NK, w zależności od umiejscowienia pobudzanego obszaru (33). Podobną modulację proliferacji limfocytów i funkcji komórek NK obserwowano po uszkodzeniu nigrostriatalnego i mezolimbicznego układu dopaminergicznego. Wykazano, że ośrodkowy układ dopaminergiczny asymetrycznie moduluje funkcjonowanie układu odpornościowego (31). Jedynie prawostronne uszkodzenie prążkowiec myszy za pomocą 6-OHDA powodowało zahamowanie proliferacji limfocytów śledzionowych, natomiast lewostronne uszkodzenie jądra ogoniastego wywoływało upośledzenie funkcji komórek NK. W innych badaniach *in vivo* wykazano również, że zmniejszenie stężenia monoaminowych neuroprzekazników w mózgu powoduje upośledzenie odpowiedzi humoralnej u szczurów (22).

Wywołanie reakcji zapalnej na obwodzie za pomocą podania lipopolisacharydu powoduje w ciągu 2–7 dni po immunizacji gwałtowny wzrost metabolizmu monoamin w mózgu, odpowiadający okresowi wzrostu odpowiedzi humoralnej. Dowodzi to istnienia dwukierunkowej regulacji pomiędzy monoaminami mózgowymi i układem odpornościowym.

Wpływ układu odpornościowego na ośrodkowy układ dopaminergiczny

Układ odpornościowy oddziałuje na ośrodkowy układ dopaminergiczny poprzez mediatory np. cytokiny. Najważniejszą rolę regulacyjną odgrywają niektóre interleukiny oraz TNF.

Blum wykazał, że TGF- α niezbędny jest do prawidłowej proliferacji i różnicowania niektórych populacji neuronalnych w obszarze istoty czarnej (11). Stwier-

dzono również, że TGF- β bierze udział w pobudzanych FGF-2 procesach regeneracji neuronów dopaminergicznych. Domózgowa iniekcja IL-1 powodowała wzrost obrotu dopaminy. Wykazano znamienne wzrost stężenia dopaminy w podwzgórzu zwierząt otrzymujących IL-1 α i IL-1 β (30). Wykazano też, że IL-1 i IL-11, podobnie jak GDNF pobudzają różnicowanie komórek progenitorowych w komórki dopaminergiczne. Podobnie fizjologiczne stężenia IL-2 *in vitro* stymulowały wydzielanie dopaminy przez neurony (2). IL-6 *in vitro* podobnie powodowała wzrost wydzielania dopaminy a *in vivo* zwiększenie obrotu dopaminy w korze przedczołowej (43).

Podsumowanie

Zaobserwowanie zaburzeń funkcjonowania układu odpornościowego u chorych cierpiących na schorzenia, w przebiegu których stwierdza się zmiany w układzie dopaminergicznym dały początek badaniom nad wzajemnymi powiązaniem pomiędzy układami odpornościowym i dopaminergicznym.

Piśmiennictwo

1. Alaniz R.C., Thomas S.A., Perez-Malgosa M., Mueller K., Farr A.G., Palmiter R.D., Wilson C.B. Dopamine hydroxylase deficiency impairs cellular immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2274–2278.
2. Alonso R., Chandieu I., Diorio J., Krishnamurthy A., Quinrion R., Boksa P. Interleukin-2 modulates evoked release of dopamine in rat cultured mesencephalic cells. *J Neurochem* 1993; 61: 1284–1290.
3. Araujo D.M., Lapchak P.A. Induction of immune system mediators in the hippocampal formation in Alzheimer's and Parkinson's disease: selective effects on specific interleukins and interleukin receptors. *Neuroscience* 1994; 61: 745–754.
4. Asanuma M., Ogawa N., Soya Y.H., Pongdhana K., Haba K., Mori A. Alteration of somatostatin and its modulation by levodopa in MPTP-treated mice. *J Neurol Sci* 1990; 100: 155–160.
5. Barbanti P., Bronzetti E., Ricci A., Cerbo R., Fabbrini G., Buzzi M.G., Amenta F., Lenzi G.L. Increased density of dopamine D₂ receptors in peripheral blood lymphocytes of migraine: a marker for migraine. *Neurosci Lett* 1996; 207: 73–76.
6. Bas J., Calopa M., Mestre M., Mollevi D.G., Cutillas B., Ambrosio S., Buendia E. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol* 2001; 113: 146–152.
7. Basu S., Dasgupta P.S., Ray M.R., Lahiri T. Stimulation of NK activity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice following dopamine treatment. *Biogenic Amines* 1992; 8: 191–197.
8. Bergquist J., Tarkowski A., Ekman R., Ewing A., Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12912–12916.
9. Bieganowska K., Członkowska A., Bidziński A., Mierzevska H., Korlak J. Immunological changes in the MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. *J Neuroimmunol* 1993; 42: 33–38.
10. Birtwistle J., Baldwin D. Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. *Brit J Nurs* 1998; 7: 832–834.

11. Blum M. A null mutation in TGF β leads to a reduction on midbrain dopaminergic neurons in the substantia nigra. *Nat Neurosci* 1998; 1: 374–377.
12. Bokor M., Farago A., Garam T., Malatinszky G., Schnabel R. Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1993; 115: 47–50.
13. Cosentino M., Marino F., Bombellini R., Ferrari M., Lecchini S., Frigo G. Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils. *Life Sci* 1999; 64: 975–981.
14. Cross R.J., Brooks W.H., Roszman T.L. Modulation of T-suppressor cell activity by central nervous system catecholamine depletion. *J Neurosci Res* 1987; 18: 75–81.
15. Członkowska A., Jachowicz-Jeszka J., Członkowski A. ^3H Spiperone binding to lymphocyte in extrapyramidal disease and in aging. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 197–203.
16. Członkowski A., Członkowska A. Reduced binding of ^3H -spiperidol to lymphocyte in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 298–301.
17. Dasgupta P.S., Lahiri T. Stimulation of tumoricidal activity of peritoneal macrophages by dopamine treatment. *Med Sci Res* 1987; 15: 1301–1302.
18. Fiszer U., Mix E., Fredrikson S., Kostulas V., Olsson T., Link H. T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1994; 121: 39–45.
19. Fiszer U., Piotrowska K., Korlak J., Członkowska A. The immunological status in Parkinson's disease. *Med Lab Scien* 1991; 48: 196–200.
20. Garza Jr. H.H., Mayo S., Bowen W.D., De Costa B.R., Carr D.J. Characterization of a (+)- azidophenazocine-sensitive receptor on splenic lymphocytes. *J Immunol* 1993; 151: 4672–4680.
21. Gomez F., Ruiz P., Briceno F., Rivera C., Lopez R. Macrophage Fc-gamma receptor expression is altered by treatment with dopaminergic drugs. *Clin Immunol* 1999; 90: 375–387.
22. Jankovic B.D., Maric D. In vivo modulation of immune system by enkephalin. *Int J Neurosci* 1990; 51: 167–169.
23. Kurkowska-Jastrzębska I., Wrońska A., Kohutnicka M., Członkowska A., Członkowski A. The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxication in mouse. *Exp Neurol* 1999; 156: 50–61.
24. Marino F., Cosentino M.F., Bombelli R., Ferrari M., Lecchini S., Frigo G., Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human peripheral blood mononuclear cells. *Exp Hematol* 1999, 27: 489–495.
25. Martilla R.J., Eskola J., Soppi E., Rinne U.K. Immune functions in Parkinson's disease, lymphocyte subsets, concanavalin A-induced suppressor cell activity and in vitro immunoglobulin production. *J Neurol Sci* 1985; 69: 121–131.
26. McCarty M.F. Upregulation of lymphocyte apoptosis as a strategy for preventing and treating autoimmune disorders: a role for whole-food vegan diets, fish oil and dopamine agonists. *Med Hypotheses* 2001; 57: 258–275.
27. McLaughlin P.J. Old drugs, new tricks; haloperidol inhibits secretion of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 585–587.
28. Meli R., Raso G.M., Gualilo O., Pacilio M., DiCarlo R. Prolactin modulation of nitric oxide and TNF-alpha production by peripheral neutrophils in rats. *Life Sci* 1997; 61: 1395–1403.
29. Metal'nikov S. Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Inst Pasteur* 1926; 40: 893–900 wg Basu S., Dasgupta P.S. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol* 2000; 102: 113–124.
30. MohanKumar S.M., Mohankumar P.S., Quadri S.K. Specificity of interleukin 1beta induced changes in monoamine concentrations in hypothalamic nuclei: blockade by IL-1 receptor antagonist. *Brain Res Bull* 1998; 47: 29–34.
31. Moots R.J., Al-Saffar Z., Hutchinson D., Golding S.P., Young S.P., Bacon P.A., Neveu P.J., Deleplanque B., Vitiello S., Rouge-Pont F., Le Moal M. Hemispheric asymmetry in the effects of substantia nigra lesioning on lymphocyte reactivity in mice. *Int J Neurosci* 1992; 64: 1–4.
32. Morikawa K., Osenko F., Morikawa S. Immunosuppressive activity of bromocriptine on human T lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 514–518.

33. Nistico G., Caroleo M.C., Arbitrio M., Pulvirenti L. Evidence for an involvement of dopamine D₁ receptors in the limbic system in the control of immune mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1994; 1: 174–180.
34. Renoux G., Biziere K., Renoux M., Steinberg R., Kann J.P., Guillaumin J.M. Sodium diethylthiocarbamate protects against MPTP-induced inhibition of immune responses in mice. *Life Sci* 1989; 44: 771–777.
35. Ricci A., Bronzetti E., Mignini F., Tayebati S.K., Zaccheo D., Amenta F. Dopamine D1-like receptor subtypes in human peripheral blood lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1999; 96: 234–240.
36. Słonimski A., Goodman-Snotkoff G.G. Dopa inhibits induced proliferative activity of murine and human lymphocytes. *Anticancer Res* 1992; 12: 753–758.
37. Sternberg E.M., Wedner H.J., Leung M.K., Parker C.W. Effect of serotonin and other monoamines on murine macrophages: modulation of IFN induced phagocytosis. *J Immunol* 1987; 138: 4360–4365.
38. Tsao C.W., Lin Y.S., Cheng J.T., Effect of dopamine on immune cell proliferation in mice. *Life Sci* 1997; 61: 361–371.
39. Wenisch C., Parschalk B., Weiss A., Zedwitz-Liebenstein K., Hahsler B, Wenisch H., Georgopoulos A., Graninger W. High-dose catecholamine treatment decreases polymorphonuclear leucocyte phagocytic capacity and reactive oxygen production. *Clin Diagn. Lab Immun.* 1996; 3: 423–428.
40. Wojtanowska M., Rybakowski J. Zmiany w humoralnej i komórkowej odpowiedzi odpornościowej u chorych na schizofrenię. *Psychiatria Pol* 1996; 30: 783–799.
41. Won S.J., Chuang Y.C., Huang W.T., Liu H.S., Lin M.T. Suppression of natural killer cell activity in mouse spleen lymphocytes by several dopamine receptor antagonists. *Experientia* 1995; 51: 343–348.
42. Vallone D.A., Picetti R., Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 125–132.
43. Zalcman S., Green-Johnson J.M., Murray L., Nance D.M., Dyck D, Anisman H., Greenberg A.H. Cytokine specific central monoamine alteration induced by interleukin-1, 2 and 6. *Brain Res* 1994; 643: 40–49.