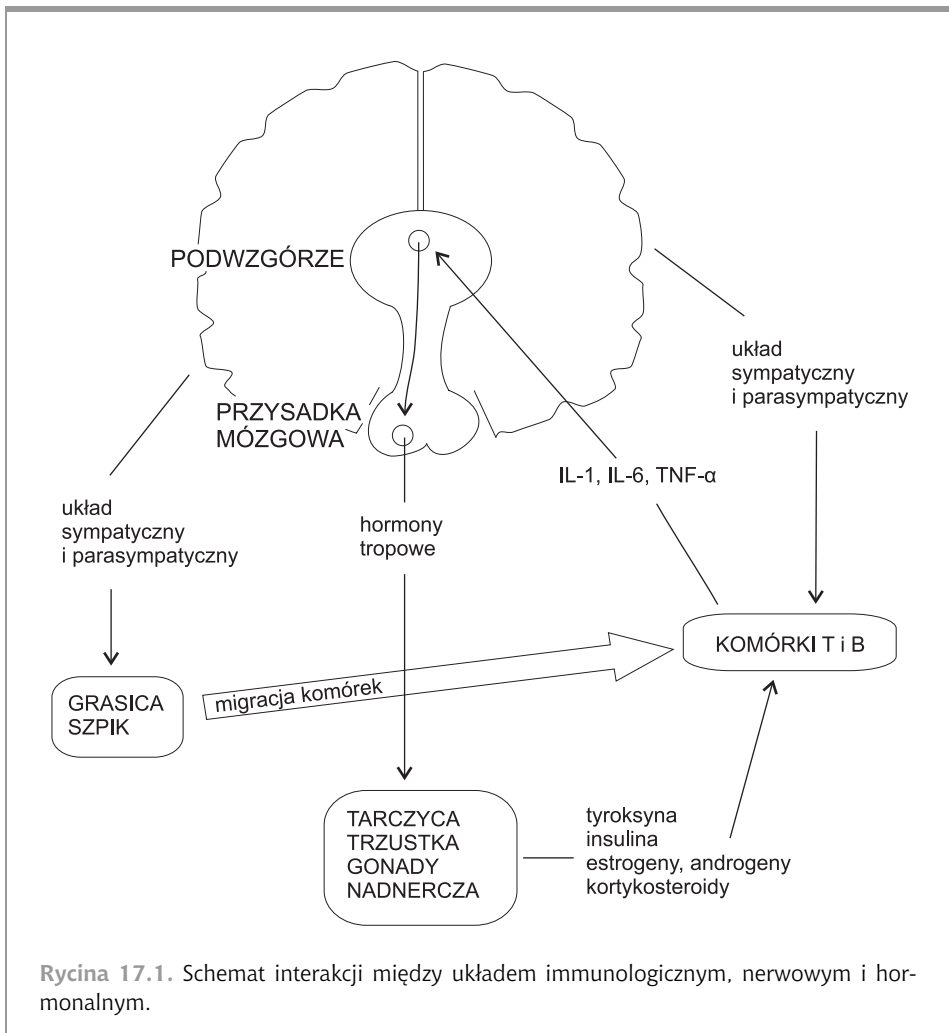


## 17.1. Modulujący wpływ układu nerwowego i hormonalnego na odpowiedź immunologiczną

Trzy układy integracyjne ustroju, nerwowy, hormonalny i immunologiczny, wywierają istotny wzajemny wpływ i współdziałają na różnych poziomach w mechanizmach homeostacyjnych i reakcjach adaptacyjnych na rozmaite szkodliwe bodźce pochodzenia zewnętrznego i wewnętrznego [ryc. 17.1]. Nośnikami informacji są przekaźniki nerwowe (neurotransmitery, neuropeptydy), cytokiny i hormony. Przejawem interakcji tych układów jest np. zależność odpowiedzi immunologicznej od biologicznych rytmów dobowych (cyrkadialnych) i rocznych.

### 17.1.1. Interakcje układ nerwowy-układ immunologiczny

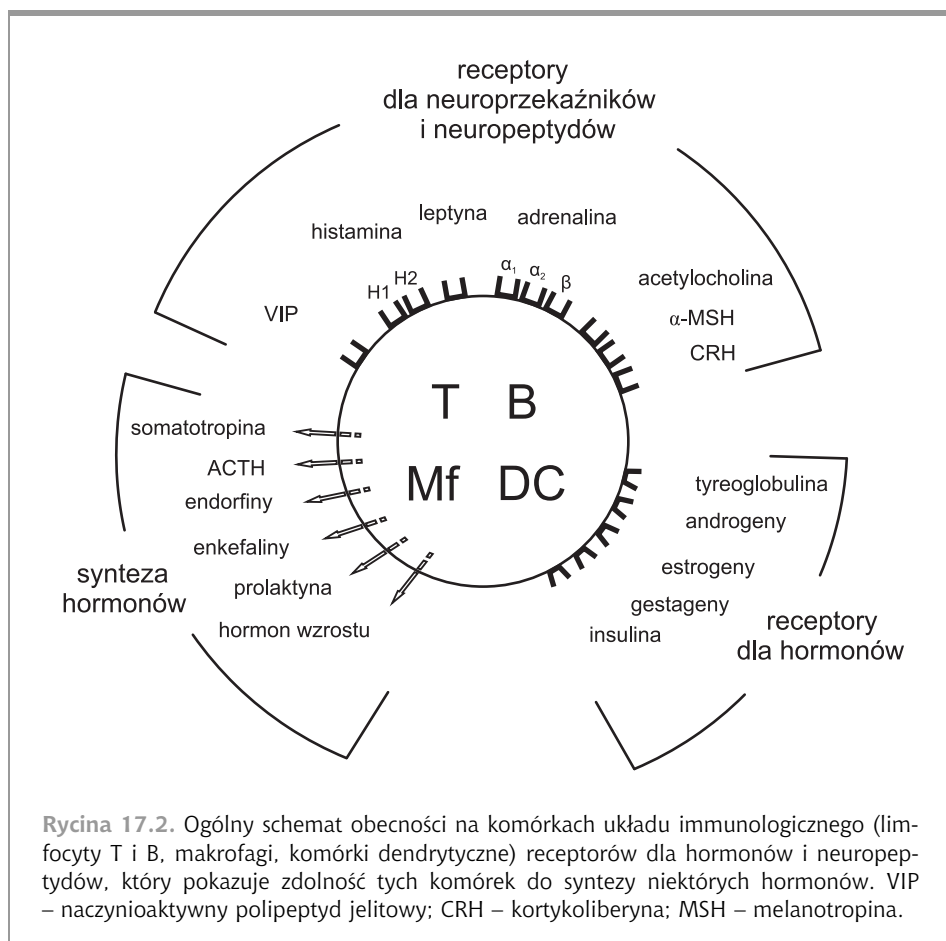
Kontrola ze strony układu nerwowego zachodzi na kilka sposobów: autonomiczny układ nerwowy unerwia obwodowe tkanki limfatyczne; neurony czuciowe wytwarzają neuropeptydy o działaniu immunoregulacyjnym, np. substancję P czy somatostatynę; układ nerwowy reguluje wytwarzanie hormonów podwzgórza i przysadki. Istnieją liczne połączenia autonomicznego systemu nerwowego z tkankami limfatycznymi – grasicą, szpikiem, śledzioną, węzłami limfatycznymi. Acetylocholina, przekaźnik układu parasympatycznego, hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-1, TNF- $\alpha$ ) w makrofagach oraz ich działanie. Noradrenalina, przekaźnik układu sympatycznego, działając poprzez receptor  $\beta$ -adrenergiczny, zwiększa wytwarzanie przez limfocyty cytokin typu Th2 (IL-10), a zmniejsza typu Th1 (IFN- $\gamma$ ), powodując limfopenię i obniżenie aktywności komórek NK. Komórki układu limfatycznego mają ponadto receptory dla wielu neuroprzekaźników: VIP, substancji P, histaminy, serotoniny, przekaźników neuroendokrynych, neuropeptydów (CRF),  $\alpha$ -MSH (hormon stymulujący melanocyty), leptyny,  $\beta$ -endorfin, enkefalin, a także klasycznych hormonów (prolaktyny, insuliny, hormonu wzrostu, somatostatyny) [ryc. 17.2].



Rycina 17.1. Schemat interakcji między układem immunologicznym, nerwowym i hormonalnym.

Limfocyty i makrofagi same syntetyzują zresztą wiele neuropeptydów i hormonów, m.in. hormon wzrostu, tyreotropinę, kortykotropinę (ACTH), enkefalinę czy  $\beta$ -endorfiny. Przypuszcza się, że lokalne wytwarzanie przez te komórki w ogniskach zapalnych enkefalin i  $\beta$ -endorfin, które działają na receptory opioidowe na nerwach czuciowych, może być korzystnym przeciwbólowym mechanizmem regulacyjnym.

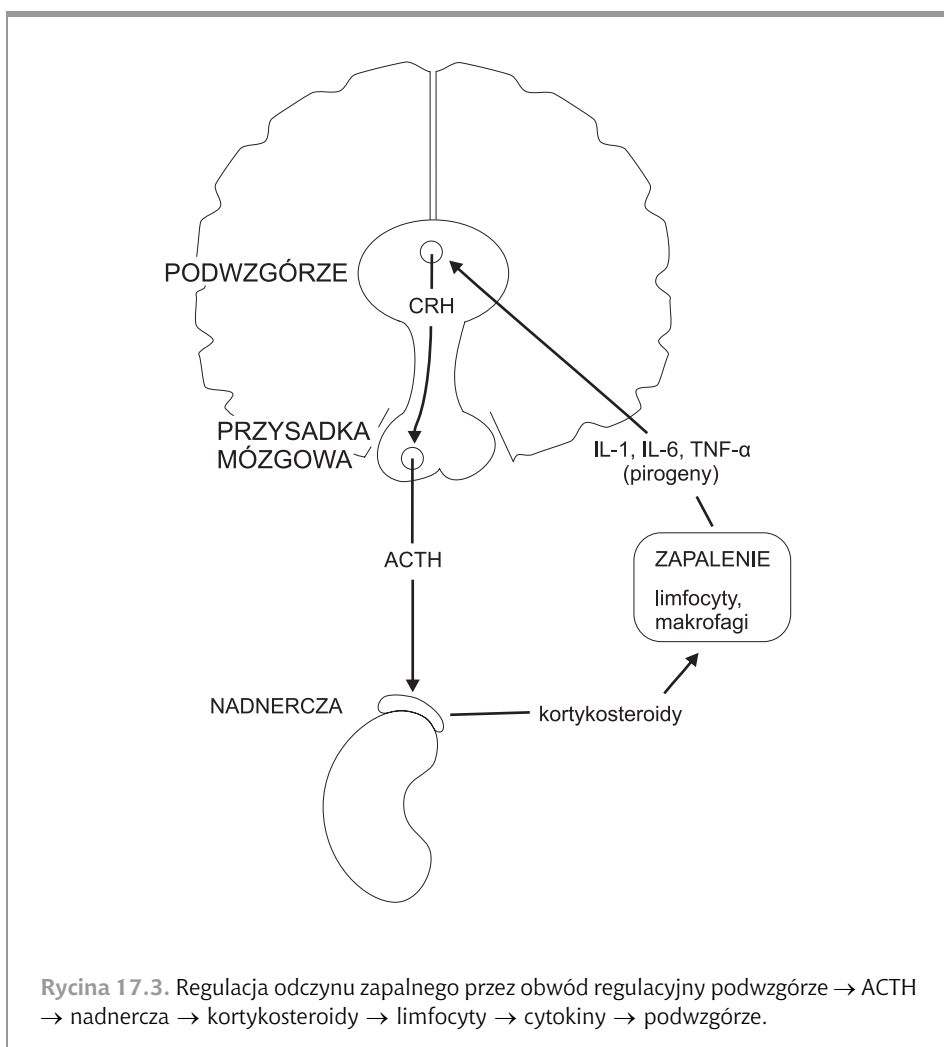
Zarówno obecność receptorów na powierzchni komórek układu limfatycznego, jak i aktywna synteza ligandów przez limfocyty i makrofagi wskazują na udział wyżej wymienionych substancji w regulacji aktywności komórek odpowiedzi immunologicznej. Dokładne ich działanie często nie jest znane. Uzyskiwane podczas badań naukowych efekty zależą od koncentracji liganda i mogą mieć charakter bardziej farmakologiczny niż fizjologiczny.



### 17.1.2. Interakcje układ hormonalny-układ immunologiczny

Spośród klasycznych hormonów androgeny obniżają limfopoezę w grasicy, estrogeny w zależności od dawki mogą zwiększać (małe dawki) lub zmniejszać odpowiedź humoralną. Androgeny i gestageny preferencyjnie stymulują limfocyty supresyjne, natomiast estrogeny aktywizują raczej Th1. Tyroksyna (działa na receptory jądrowe komórki) pobudza proliferację limfocytów i zwiększa odpowiedź humoralną. Hormony przysadki wpływają na układ immunologiczny albo pośrednio, albo bezpośrednio. Kortykotropina (ACTH) stymuluje wytwarzanie przez nadnercza glikokortykosteroidów, które poprzez zahamowanie czynnika transkrypcyjnego NFκB zmieniają równowagę Th1/Th2, hamują proliferację limfocytów i wytwarzanie prozapalnych mediatorów. Prolaktyna i hormon wzrostu powodują proliferację limfocytów. Ten ostatni zwiększa też ilość tkanki limfatycznej.

*In vivo* układ hormonalny, podobnie jak układ immunologiczny, pozostaje w stanie równowagi funkcjonalnej – wzrost ilości jednego z hormonów jest kompensowany przez równoczesny wzrost lub spadek stężenia innego hormonu. Natomiast w hipo- lub hiperhormonozach, gdy zawodzą inne mechanizmy homeostatyczne, stwierdza się niejednokrotnie głębokie rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej. U pacjentów z cukrzycą obserwuje się zaburzoną funkcję układu fagocytarnego, a także zwiększoną generację limfocytów supresyjnych (makrofagi i limfocyty mają receptory dla insuliny), a w nadczynności nadnerczy – zespół objawów związanych z nadmiarem kortykosteroidów (zwiększona zapadalność na zakażenia).



Aktywacja układu immunologicznego powoduje z kolei wytwarzanie cytokin, IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , które przedostają się przez barierę krew-mózg. Sygnalizują one poprzez podwzgórze, że na obwodzie powstało zagrożenie, np. zakażenie. Prowadzi to do uwalniania hormonu CRH (ang. *corticotropin-releasing hormone*) oraz wytwarzania ACTH przez przysadkę. W konsekwencji dochodzi do wzmożenia syntezy kortyzolu w nadnerczach, co może skutkować zahamowaniem funkcji limfocytów [ryc. 17.3].

Efektom działania cytokin, głównie IL-1, na ośrodek termoregulacyjny mózgu jest odczyn gorączkowy z objawami towarzyszącymi, m.in. sennością. Ma on charakter obronny i ułatwia opanowanie zakażenia [rozd. 11.1.4]. IL-1 stymuluje również wytwarzanie czynnika wzrostowego dla nerwów (NGF, ang. *nerve growth factor*), co może mieć znaczenie w restytucji uszkodzonych dróg nerwowych.

### ■ 17.1.3 Wpływ czynników psychosomatycznych na reakcje immunologiczne

Liczne badania wykazały, że odpowiedź immunologiczną (zarówno swoistą, jak i nieswoistą) da się regulować przez wytworzenie klasycznego odruchu warunkowego. Kilukrotne zastosowanie skojarzenia czasowego między bodźcem zewnętrznym, warunkowym (np. podanie pokarmu, bodziec mechaniczny, chemiczny, akustyczny lub świetlny) a bezwarunkowym (podanie antygeny) pozwala na uzyskanie podwyższonego miana przeciwciał lub zahamowania odpowiedzi, w zależności od protokołu doświadczenia, po zaaplikowaniu jedynie bodźca zewnętrznego. Również u ludzi wykazano możliwość wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej zarówno naturalnej, jak i nabytej przez zastosowanie odruchu warunkowego na obojętny bodziec. Przykładowo można wywołać atak astmy u osoby z alergią, pokazując jej plastikową atrapę rośliny, na którą jest uczulona. Ocenia się, że mechanizm warunkowania posiada znaczenie adaptacyjne – ma przygotować organizm na powtarzające się zagrożenia; m.in. częste zapadanie na zakażenia wirusowe w czasie zmiany pogody indukuje wytworzenie odruchu warunkowego zwiększonej gotowości do zwalczania patogenów już przy samej zmianie aury.

Wiele danych, również eksperymentalnych, świadczy, że także wyższe piętra układu nerwowego mają wpływ na system immunologiczny. Mechanizmy tych interakcji pozostają jednak w większości niejasne. Wykazano, że określone cechy osobowości, jak również zachowanie i stan emocjonalny, mogą wpływać na przebieg różnych chorób. Przykładowo niektóre rodzaje stresu zmieniają funkcje immunologiczne u człowieka – u osób opiekujących się cierpiącymi na chorobę Alzheimera obserwowano zmniejszenie aktywności limfocytów T. Podobnie na te komórki wpływa też wysiłek fizyczny. Szczególnie silne obniżenie funkcji immunologicznych obserwowano u kosmonautów i u polityków w sytuacjach kryzysowych. Limfocyty studentów w czasie sesji egzaminacyjnej wytwarzają mniej IFN- $\gamma$ , zredukowana jest też aktywność komórek NK. U osób po utracie najbliższych notuje się osłabienie odporności oraz zwiększoną śmiertelność. We wszystkich opisanych przypadkach działanie stresu wynika najprawdopodobniej z uruchomienia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i wytwarzania kortykosteroidów.

Odwrotnie, stres pozytywny może wielokrotnie zwiększać reaktywność limfocytów, co obserwowano np. u homoseksualistów, których poinformowano, że nie mają AIDS. Pojawiły się nawet doniesienia, że pacjenci z nowotworami intensywnie myślący o tym, jak ich białe krwinki niszczą komórki raka, mają większą szansę na wyleczenie.

Pozostają także różne niewyjaśnione korelacje, m.in. obserwacja, że mężczyźni z dysleksją czy leworęczni znacznie częściej zapadają na choroby autoimmunizacyjne (być może ma to związek z zaburzeniami supresji).

Neuropsychimmunologia (czasem nazywana immunologią behawioralną) cieszy się obecnie znacznym zainteresowaniem środowisk naukowych i klinicystów. Stosunkowo najlepiej udokumentowany jest wpływ stresu na odpowiedź immunologiczną. Potwierdzono także biochemicznie i molekularnie wytwarzanie neurohormonów przez limfocyty oraz obecność na ich powierzchni odpowiednich receptorów. Brak jednak hipotezy scalającej poszczególne odkrycia. Wydaje się, że w najbliższych latach interakcje między układem nerwowym a immunologicznym będą przedmiotem wnikliwych badań.

## 17.2. Wpływ czynników pokarmowych na odporność swoistą i nieswoistą

---

Właściwa ilościowo i jakościowo dieta białkowa jest jednym z czynników warunkujących prawidłową odpowiedź immunologiczną. W stanie głodu białkowego (PEM, ang. *protein-energy malnutrition*), któremu towarzyszy zanik grasicy, zmniejszenie obszarów grasiczozależnych w narządach limfatycznych oraz ogólnej liczby limfocytów T, obserwuje się obniżenie reakcji typu komórkowego. Stąd zwiększona podatność na zakażenia. Zaburzenie funkcji dotyczy głównie limfocytów Th, natomiast aktywność Ts raczej wzrasta. Równocześnie zwiększa się liczba komórek NK. Obserwowano również spadek wytwarzania cytokin, w tym IFN- $\gamma$ , przez uczulone limfocyty. Chociaż ogólny poziom immunoglobulin w PEM może być nawet podwyższony, obniża się zdolność do wytwarzania odpowiedzi na antygeny T-zależne. Czasem selektywnie zmniejszeniu ulega ilość sekrecyjnej IgA.

Dzieci afrykańskie cierpiące na kwashiorkor (choroba spowodowana niedoborem białek w żywieniu) mają wyraźnie obniżone reakcje typu komórkowego, zmniejszeniu ulega też ilość granulocytów we krwi oraz ich zdolność do wewnątrzkomórkowego zabijania bakterii. U głodzonych zwierząt i ludzi obserwowano zmniejszenie aktywności układu makrofagów, a także układu dopełniacza (obniżenie poziomu C1, C2, C4, C3). Podobne objawy występują u pacjentek z *anorexia nervosa*. Chociaż PEM występuje najczęściej w krajach Trzeciego Świata, stwierdzono, że w krajach bogatych rozwija się często w umiarkowanej formie u pacjentów hospitalizowanych, m.in. na skutek niepełnowartościowej diety. Objawy związane z głodem białkowym szybko ustępują po przywróceniu prawidłowego żywienia.

Również nadmierna podaż pokarmu może prowadzić do zaburzeń odporności. Adipocyty wytwarzają bowiem wiele cytokin, m.in. prozapalne IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . W wyniku skomplikowanych interakcji między hormonami wytwarzanymi przez te komórki, głównie prozapalną leptyną i przeciwzapalną adiponektyną, u otyłych

osobników dochodzi do wczesnego zaniku grasicy oraz zmniejszenia ilości limfocytów T. Obniżeniu ulegają synteza przeciwciał i reakcja typu komórkowego.

Szczególną rolę immunoregulacyjną odgrywają podstawowe nienasycone kwasy tłuszczowe rodzaju  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6, których przedstawicielami są, odpowiednio, kwas  $\alpha$ -linolenowy (zawarty w oliwie i tłuszczu ryb) oraz linoleinowy (olej słonecznikowy, sojowy, kukurydziany). Mają one w organizmie różne szlaki metaboliczne. Kwasy  $\omega$ -6 ulegają konwersji do kwasu arachidonowego, prekursora prostaglandyn (PG) i leukotrienów (LT), związków o silnym działaniu immunoregulacyjnym i prozapalnym. Kwasy  $\omega$ -3 przekształcane są m.in. w kwas eikozapentaenowy. Powstające z niego eikozanoidy ( $\text{PGE}_3$ ,  $\text{LTA}_5$ ) mają znacznie słabsze działanie biologiczne niż te wytwarzane z kwasów  $\omega$ -6. Kwasy  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 konkurują o enzymy, które je metabolizują, w konsekwencji  $\omega$ -3 hamują konwersję kwasu arachidonowego do PG. Zwiększenie podaży lipidów  $\omega$ -3 zmniejsza: proliferację limfocytów i syntezę IL-2, ekspresję cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, LFA-1), aktywność komórek NK, syntezę monokin (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) i ekspresję antygenów MHC klasy II. W warunkach doświadczalnych podawanie kwasu  $\alpha$ -linolenowego przedłuża czas przeżycia przeszczepu allogenicznego, a także łagodzi objawy schorzeń autoalergiczych.

Stwierdzono, że także lipidy zawarte we krwi, niezależnie od wielkości cząsteczki (VLDL, LDL, HDL), mają działanie immunosupresyjne.

Doniesienia o wpływie witamin na zjawiska odpornościowe oparte są głównie na badaniach na zwierzętach:

- witamina A – awitaminoza powoduje zmniejszenie reaktywności limfocytów T; w prawidłowych dawkach zwiększa odpowiedź immunologiczną (głównie humoralną) i wykazuje działanie adiuwancyjne; w nadmiarze hamuje odpowiedź typu komórkowego;
- witamina E ( tokoferol) – jest efektywnym antyoksydantem; pobudza aktywność makrofagów i hamuje syntezę przez nie  $\text{PGE}_2$ ; zwiększa wytwarzanie IL-2 oraz *in vivo* pobudza reakcje typu komórkowego;
- witamina B<sub>6</sub> – niedobór obniża zdolność do reakcji typu komórkowego;
- witamina C – w niedoborze obserwuje się zaburzenia fazy efektorowej odpowiedzi immunologicznej (reakcja Arthus, reakcja tuberkulinowa);
- witamina D (D<sub>3</sub>) – zwiększa aktywność makrofagów (które zresztą same ją syntetyzują) poprzez znajdujący się na nich receptor; obniża funkcje limfocytów CD4<sup>+</sup>.

Zaburzenia odporności obserwuje się także w niedoborze cynku i żelaza. Brak cynku prowadzi do zahamowania odporności typu komórkowego. Niedostatek żelaza obniża reaktywność limfocytów T, a także zmniejsza wytwarzanie przez nie IL-2. Równocześnie na skutek spadku aktywności mieloperoksydazy ograniczeniu ulega zdolność bakteriobójcza neutrofilów.

U dzieci karmionych mlekiem z dodatkiem żelaza obserwowano zmniejszenie częstości zakażeń, ale równocześnie stwierdzono, że pacjenci z podwyższonym stężeniem żelaza we krwi mają zwiększoną podatność na infekcje. Wzrost większości bakterii uwarunkowany jest obecnością żelaza, stąd bytność w ustroju wiążących ten pierwiastek białek (laktoferyny, transferyny) może ograniczać jego dostępność, a w konsekwencji hamować rozwój patogenów. Zmiany stężenia żelaza wywierają skomplikowany wpływ na przebieg odpowiedzi immunologicznej, w zależności od zakażenia zmniejszając lub zwiększając odporność [rozd. 11.1.3].