

Nálada ovlivňuje imunitu: Schizofrenie jako důsledek autoimunitní reakce?

20. 10. 2017 vtm.zive.cz str.0 sekce: věda

<http://vtm.zive.cz> Akademie věd ČR

- Je dobře známo, že průběh imunitních reakcí je více či méně negativně ovlivněn duševním rozpoložením
- Velmi zajímavé je například jasně prokázané „placebové“ ovlivnění imunopatologických reakcí
- Odborníci se tyto poznatky snaží využít k tvorbě nových způsobů léčby

Funkční vztah mezi imunitními obrannými mechanismy, nervovou soustavou a tedy i psychikou, je často prezentován jako cosi esoterického, tajemného. Je dobře známo, že průběh imunitních reakcí je více či méně negativně ovlivněn duševním rozpoložením (např. chronickým stresem).

Klinické studie ukazují, že pacienti trpící chronickou depresí hůře odpovídají na očkování proti infekčním chorobám. Traduje se pozorování vojenských lékařů, že ze zranění a nemocí se rychleji uzdravují vojáci vítězí strany válečného konfliktu. Podstata těchto jevů je dobře objasněná - negativní vliv stresu na imunitní reakce je způsoben vlivem uvolňovaných „stresových hormonů“ kortikosteroidů, které mají silné imunosupresivní účinky.

Imunitní mechanismy jsou zodpovědné i za to, co všichni známe z vlastní zkušenosti – když na nás jak se říká „něco leze“, výrazně se mění naše chování. Jsme ospalí, duševně jakoby utlumení, nemáme chuť k jídlu, chceme, aby nás všichni nechali na pokoji. Tyto symptomy jsou způsobovány prozánětlivými cytokiny (proteinovými hormony imunitního systému), jako je IL-1, IL-6 či TNF- α . Ty jsou zásadně důležité pro rozvoj účinné imunitní odpovědi proti infekci, ale působí i na nervové buňky.

Vztah mezi imunitním a nervovým systémem je ale ještě mnohem intimnější. Slezina a lymfatické uzliny jsou bohatě inervované a pravděpodobně všechny leukocyty (bílé krvinky) našich tkání jsou v dosahu působení periferních nervů. Na různé typy bílých krvinek výrazně působí prostřednictvím povrchových receptorů řada hormonů a neurotransmiterů.

Existuje překvapivě mnoho povrchových receptorů sdílených jak lymfocyty, tak neurony. O úzkém vztahu imunitního a centrálního nervového systému svědčí i to, že myši s těžkou kombinovanou imunodeficiencí, kterým zcela chybí T lymfocyty, mají poruchy vývoje mozku a defekty paměťových mechanismů, které lze odstranit dodáním normálních funkčních T lymfocytů.

Neprávem opomíjený protizánětlivý reflex

V poslední době se ukazuje, že velký a v učebnicích doposud málo zdůrazňovaný význam má tzv. protizánětlivý reflex zprostředkovaný bloudivým nervem (nervus vagus). Aferentní (dostředivá) vlákna tohoto periferního nervového subsystému nesou, podobně jako rozličné buňky imunitního systému, receptory rozeznávající některé bakteriální produkty, cytokiny (IL-1, TNF- α) a další signály nebezpečí (např. ATP uvolněný z poškozených buněk).

Takto iniciované signály z periférie vyvolávají posléze koordinovanou odpověď v mozgovém kmeni – zpětné signály prostřednictvím eferentních vláken bloudivého nervu vyvolají ve slezině a ostatních sekundárních lymfatických orgánech utlumení produkce silně prozánětlivého cytokinu TNF- α . Přerušeni bloudivého nervu u experimentálních zvířat vede k výrazně silnějšímu septickému šoku a úmrtnosti na něj.

Tento nepodmíněný reflex tedy tlumí přehnané nebo patologické zánětlivé reakce (např. autoimunitní). Ukazuje se tedy, že nervový systém, podobně jako regulační mechanismy imunitního systému, citlivě deteguje signály nebezpečí a zásadním způsobem se podílí na regulaci imunitních odpovědí - dalo by se dokonce říci, že periferní nervový systém je důležitou součástí vrozené, „nespecifické“ části imunitního systému.

V souladu s těmito poznatky se posledních letech ukazuje, že vhodnou elektrickou stimulací bloudivého nervu je možno např. u revmatoidní artritidy nebo autoimunitních střevních zánětů docílit podobných léčebných výsledků jako pomocí velmi drahé „biologické léčby“ protizánětlivými monoklonálními protilátkami.¹

Imunopatologické reakce lze ovlivnit i placebem

Mimořádně zajímavé je jasně prokázané „placebové“ ovlivnění imunopatologických reakcí, včetně alergických a autoimunitních chorob. Samotné očekávání léčebného účinku je totiž schopno u pacientů aktivovat tlumivé regulační imunitní mechanismy.

Podobných výsledků je možno dosáhnout i u experimentálních zvířat navozením podmíněného reflexu: Laboratorním potkanům byly podávány imunosupresivní látky spolu se sladidlem. Když po nějaké době byla postupně vysazena imunosupresiva, byly autoimunitní či alergické reakce, ale i odhojování transplantátů významně potlačovány i samotným sladidlem. Vznikl tedy podmíněný reflex, v němž původní terapeutický účinek imunosupresivní látky převzaly endogenní imunitní regulační mechanismy.²

Je zřejmé, že podobné placebové mechanismy založené na mobilizaci endogenních regulačních mechanismů vyvolané očekáváním účinku se jistě uplatňují i při některých klinických imunoterapeutických postupech (zcela dominantně u těch nevědeckých, jako je homeopatie).

Přibývá také klinických studií indikujících, že ke vzniku řady neurologických a psychiatrických chorob může výrazně přispívat imunitní systém, resp. že tato onemocnění jsou vlastně do značné míry autoimunitní povahy. Autoimunitní mechanismus je zodpovědný i za chorobnou ospalost (narkolepsii), u které zřejmě autoprotiilátky blokují receptory pro „probouzeč“ hormon hypokretin (zvaný též orexin).³

Ale i např. u neurodegenerativních chorob, jako je Alzheimerova demence či Parkinsonova choroba pravděpodobně hrají roli jednak nejprve iniciační zánětlivé procesy a následně porucha správné funkce mozkových mikrogliových buněk (specifická forma makrofágů). Ty pak zřejmě nedostatečně odklízejí patologické proteinové agregáty, které jsou pravděpodobně hlavní příčinou těchto neurologických chorob.

Nové způsoby léčby na obzoru

Nedávné preklinické výsledky ukazují potenciální příznivý účinek cytokinu IL-33, který mikrogliové buňky aktivuje.⁴ Naděje se vkládají i do podávání protilátek proti patogenním agregátům amyloidu u pacientům trpícím Alzheimerovou chorobou. Na základě povzbudivých výsledků preklinických studií se předpokládá, že tyto protilátky by opsonizovaly tyto agregáty a tím je učinily „chutnějšími“ pro mikrogliové buňky, případně další fagocyty. Teoreticky by tedy přicházelo v úvahu i očkování proti těmto patogenním proteinovým agregátům.

Prozánětlivé cytokiny (IL-1, IL-6, IL-33) pravděpodobně přispívají ke vzniku těžké deprese a bipolární poruchy (manio-depresivního syndromu); podobné účinky má zřejmě i stimulace význačného povrchového receptoru mikrogliových buněk TLR4.⁵ Je tedy možné, že terapeutické postupy zaměřené na snížení prozánětlivých aktivit těchto molekul by mohly mít příznivý účinek při léčbě těchto vážných chorob.

Jako nadějně se proto jeví i obecněji studie zaměřené na využití protizánětlivých léčiv, resp. látek stimulujících produkci protizánětlivých cytokinů jako antidepresiv. Přibývá poznatků svědčících o tom, že autoimunitní mechanismy, a to zvláště autoprotilátky proti některým receptorům pro neurotransmitery (NMDA, GABA) se mohou podílet i na vzniku těžkých psychóz a schizofrenie.⁶

Neurologická poškození mohou vznikat i v důsledku některých infekčních onemocnění (a velmi vzácně i po očkování proti nim), při kterých mohou vznikat protilátky zkříženě reagující s nervovými buňkami a následně je poškozující např. demyelinizací. Příkladem je Guillainův-Barrého syndrom, který ročně postihuje několik málo jedinců na 100 tisíc obyvatel a může vést k fatální paralýze.

Protilátková odpověď proti parazitickému červu *Onchocerca volvulus* je v některých oblastech Afriky doprovázena vážným neurologickým autoimunitním onemocněním připomínajícím epilepsii zvaným „nodding syndrom“⁷ – protilátky proti některým proteinům parazita totiž „zkříženě“ reagují i s určitým proteinem přítomným v neuronech.

Souvislost mezi imunitním a centrálním nervovým systémem se bohužel nedávno ukázala při klinickém testování monoklonální protilátky brodalumab proti receptoru cytokinu IL-17, která sice nakonec byla schválena pro terapii lupénky (psoriáza), ale u některých pacientů v klinické studii vyvolávala překvapivě deprese a sebevražedné myšlenky.⁸

¹ Sci. Am. březen 2015, 30-35, resp. Nature 545, 4.5.2017, p. 20.

² Review Phil. Trans. R. Soc. B (2011) 366, 1799–1807 doi: 10.1098/rstb.2010.0392.

³ CNS Drugs. 2017 Sep 22. doi: 10.1007/s40263-017-0464-6.

⁴ Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 May 10;113(19):E2705-13.

⁵ Nat Rev Immunol 2015, 16(1), 22.

⁶ Nat Med 2017, 23(9) 1009; Immunology 2017 Nov;152(3):388-401. doi: 10.1111/imm.12795.

⁷ Science 355 (2017) 678.

⁸ Nat Rev Drug Discov. 2017 Mar 1;16(3):155.

Kontakt:

prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.,
tel.: 296 442 465, e-mail: vaclav.horejsi@img.cas.cz,
web: www.img.cas.cz/vyzkum/tomas-brdicka

Zdroj:

<https://vtm.zive.cz/clanky/nalada-ovlivnuje-imunitu-schizofrenie-jako-dusledek-autoimunitni-reakce/sc-870-a-190062/default.aspx>