

**ANNA SKOWRON-CENDRZAK**

Zakład Immunobiologii Instytutu Farmakologii PAN  
Kraków

## INTEGRALNOŚĆ UKŁADÓW NERWOWEGO I ODPORNOŚCIOWEGO

### WSTĘP

Organizm żywy jest samoorganizującym się układem otwartym o stałej wymianie materialnej ze środowiskiem zewnętrznym, a równocześnie zachowującym swoją odrębność i nienaruszalność, zgodnie z wewnętrzną strukturą informacyjną. Ta dynamiczna równowaga, czyli homeostaza, jest możliwa dzięki mechanizmom przystosowawczym, które działają na zasadzie podporządkowanych sobie nawzajem sprzężeń zwrotnych. Koordynującą rolę w utrzymaniu homeostazy odgrywają układy: nerwowy, wewnątrzwydzielniczy i odpornościowy, dzięki którym podstawowe dla życia parametry (uwzględniając biorytmy) pozostają na względnie stałym poziomie, niezależnie od przypadkowych zmian w środowisku zewnętrznym i wewnętrznym ustroju. Układy nerwowy i wewnątrzwydzielniczy monitorują i kontrolują głównie parametry fizyczne i chemiczne środowiska wewnętrznego, natomiast układ odpornościowy utrzymuje homeostazę biologiczną ustroju. Dla utrzymania homeostazy na wszystkich poziomach organizmu nieodzowny jest przepływ informacji i koordynacja funkcji tych trzech układów.

Związki funkcjonalne układu nerwowego z układem endokrynnym są obecnie oczywiste i stosunkowo dobrze poznane. Klasycznym przykładem tych związków jest oś: podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA). Hormon uwalniany z podwzgórza — kortykoliberyna (CRF) — pobudza przednią część przysadki mózgowej do wydzielania hormonu adrenokorty kotropowego (ACTH), który z kolei stymuluje nadnercza do produkcji kortykosterydów. Ich stężenie w surowicy krwi oddziałuje na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego z podwzgórzem, regulując poziom stężenia hormonu uwalniającego CRF. Podobna regulacja nerwowa występuje również w odniesieniu do innych gruczołów wydzielania wewnętrznego pozostających pod nadrzędnym wpływem hormonów podwzgórza. Anatomicznym potwierdzeniem powiązań występujących pomiędzy układami nerwowym i endokrynnym jest lokalizacja gruczołów dokrewnych przysadki mózgowej i szyszynki w obrębie mózgowia, a ponadto ścisłe połączenie w nadrzędnym gruczole wydzielania wewnętrznego, jakim jest przysadka mózgowa, części ner-

wowej i gruczołowej. Dla podkreślenia wzajemnych oddziaływań obu układów obecnie powszechnie jest stosowany termin — układ neuroendokrynnny.

Od dawna obserwowano również powiązania układu wewnątrzwydzielniczego z układem odpornościowym. Stwierdzono na przykład, że glikokortykosterydy oprócz silnego działania przeciwzapalnego, w istotny sposób hamują komórkowe i humoralne reakcje odpornościowe. Glikokortykosterydy naturalne i syntetyczne, jako jedne z pierwszych leków immunosupresyjnych, znalazły zastosowanie kliniczne w przypadkach nadmiernych (nadwrażliwość) lub niepożądanych reakcji odpornościowych. Z początkiem lat sześćdziesiątych wykorzystano te leki również w transplantologii klinicznej do obniżania reakcji biorców na obce antygenowo przeszczepy nerek. Innym przykładem oddziaływania układu endokrynnego na układ odpornościowy jest ciąża, w przebiegu której wiele hormonów o działaniu systemowym i miejscowym osłabia ogólną reaktywność matki i zapobiega odczynom immunologicznym w obrębie łożyska, stanowiąc tym samym jeden z mechanizmów zabezpieczających przeżycie obcego antygenowo płodu.

Do niedawna uważano jednak, że układ odpornościowy jest w dużej mierze autonomiczny i samoregulujący się. Poznano wewnętrzną regulację układu odpornościowego polegającą na oddziaływaniu przeciwciał na zasadzie sprzężeń zwrotnych, sieci reagujących ze sobą idiotypów i antyidiotypów (patrz niżej), obecności różnych funkcjonalnie subpopulacji komórek regulacyjnych oraz występowaniu mediatorów wewnątrzukładowych — interleukin. Główną funkcją układu odpornościowego jest rozpoznawanie przez komórki immunologicznie kompetentne własnych struktur białkowych i na ich tle rozróżnianie antygenów obcych, przede wszystkim drobnoustrojów chorobotwórczych, a także mutacyjnie zmienionych komórek własnych, stanowiących potencjalne zagrożenie homeostazy ustroju rozrostami nowotworowymi. Swoiste rozpoznanie obcych antygenowo struktur prowadzi do uruchomienia sekwencji zjawisk immunologicznych mających na celu ich neutralizację lub eliminację.

Blizsze poznanie mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego, jak i nagromadzenie obserwacji wskazujących na oddziaływanie układów nerwowego i endokrynnego na procesy odpornościowe, pozwoliło w latach siedemdziesiątych na pierwsze próby czynnościowego i regulacyjnego powiązania trzech układów. Ze względu jednak na bardzo złożone i wielokierunkowe zależności między układami, stwierdzanie prawidłowości we wzajemnych interakcjach i wyciąganie ogólniejszych wniosków napotykało od samego początku na znaczne trudności. Lata osiemdziesiąte przyniosły dalszy postęp badań w tej dziedzinie, określanej obecnie jako neuroimmunologia dla podkreślenia ścisłych związków układu immunologicznego z układem neuroendokrynnym (Besedovsky i in. 1985, Janković 1987, Blalock 1989). Ta nowa interdyscyplinarna dziedzina wiedzy rozwija się bardzo dynamicznie stwarzając pole zarówno dla intelektualnych dociekań poznawczych, jak i dla badań o dużym praktycznym znaczeniu.

Dwustronne oddziaływanie układów neuroendokrynnego i immunologicznego obejmuje również wyższy poziom czynności nerwowych, a mianowicie zależność pomiędzy zjawiskami psychicznymi a odpornością. Ten nowy kierunek badań psychoneuroimmunologicznych jest określany także jako neuroimmunomodulacja. Obserwacje kliniczne od dawna sugerowały, że psychofizyczne bodźce stresowe mogą zwiększać ryzyko zapadalności na choroby zakaźne i nowotworowe. Obecnie wpływ tych bodźców na reaktywność immunologiczną ustroju jest dobrze udokumentowany. Badania z tej dziedziny proponują również racjonalne wytłumaczenie pozornie niewiarygodnych obserwacji, takich jak występowanie odczynów immunologicznych pod wpływem bodźców wzrokowych (np. u osobnika uczulonego na pyłki kwiatowe może wystąpić typowy atak alergiczny na widok sztucznego kwiatu).

Rozpatrując integrację układów nerwowego i immunologicznego należy zwrócić uwagę na podobieństwa — zarówno rozwojowe jak i funkcjonalne — występujące pomiędzy tymi układami. Podobieństwa te dotyczą generowania wyspecjalizowanych komórek, ich różnorodności, liczby i wzajemnych oddziaływań a ponadto procesów rozpoznawania bodźców, uczenia się i pamięci. Na komórkach obu układów stwierdzono występowanie pewnych wspólnych struktur antygenowych (np. antygen Thy-1) oraz ekspresję wielu identycznych receptorów. Komórki obu układów docierają praktycznie do wszystkich części organizmu: komórki nerwowe jako doskonale zintegrowana sieć neuronów, komórki immunologiczne zaś w postaci puli rozproszonych limfocytów nieustannie krążących między chłōnką, krwią, tkankami i narządami limfatycznymi.

#### PODSTAWY ZJAWISK ODPORNOŚCIOWYCH

Podstawową funkcją układu odpornościowego jest rozpoznawanie obcych dla ustroju substancji i komórek (antygenów) i ich niszczenie lub eliminacja. W ten sposób utrzymana zostaje biologiczna homeostaza ustroju. Powstały w procesie ewolucji układ odpornościowy jest odpowiedzialny przede wszystkim za zwalczanie różnego rodzaju zakażeń ustroju: wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych i pasożytniczych, a także za eliminację własnych komórek zmienionych nowotworowo i za odrzucenie obcych antygenowo przeszczepów tkanek i narządów. Nadmierne lub nieprawidłowe odczyny odpornościowe mogą czasem powodować niepożądane zjawiska nadwrażliwości (alergii) na pewne antygeny lub autoimmunizacji, czyli niszczenia własnych, prawidłowych struktur. Układ odpornościowy kręgowców, przede wszystkim ssaków, charakteryzuje się nie tylko precyzyjnym rozpoznaniem i swoistą reakcją na praktycznie każdy potencjalny antygen, lecz także długotrwałą pamięcią immunologiczną. Powtórne zetknięcie się ustroju z tym samym antygenem wywołuje szybszą i silniejszą reakcję ze strony układu odpornościowego. Zjawisko to jest wykorzystywane w szczepieniach ochronnych przeciwko wielu chorobom zakaźnym.

Układ odpornościowy tworzą ośrodkowe narządy limfo- i krwiotwórcze (grasica, szpik kostny), narządy obwodowe (przede wszystkim śledziona i węzły chłonne), skupiska tkanki chłonnej w różnych narządach (na przykład w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i układu oddechowego, w skórze) oraz duża liczba limfocytów krążących pomiędzy tkankami, krwią i chłonką. Do komórek układu odpornościowego zalicza się oprócz limfocytów, także makrofagi i komórki dendrytyczne prezentujące antygeny (APC — antigen presenting cells). Istotny udział w reakcjach odpornościowych biorą także i inne komórki, na przykład granulocyty i komórki tłuszczne. Komórkami immunologicznie kompetentnymi, czyli zdolnymi do rozpoznawania i swoistego reagowania z antygenami są jedynie limfocyty. Dzielą się one na dwie duże grupy komórek T i B, które różnią się miejscem dojrzewania, antygenami powierzchniowymi i funkcjami w procesach odpornościowych. Limfocyty pochodzą ze szpiku i dojrzewają w ośrodkowych narządach: komórki T w grasicy, komórki B w szpiku kostnym. Osobną grupę limfocytów stanowią naturalne komórki cytotoksyczne (NK — natural killers) zdolne do nieswoistego, spontanicznego niszczenia obcych i własnych komórek zakażonych wirusami lub zmienionych nowotworowo. Limfocyty B są odpowiedzialne za reakcje odpornościowe typu humoralnego, polegające na produkcji i uwalnianiu swoistych przeciwciał (immunoglobulin), które wiążą rozpuszczalne antygeny. Limfocyty T biorą udział w reakcjach typu komórkowego, współdziałają z komórkami B i regulują procesy odpornościowe. W zależności od spełnianych funkcji wyróżnia się subpopulacje limfocytów T, z których najważniejsze to: komórki cytotoksyczne (Tc), pomocnicze (Th), i supresorowe (Ts). Limfocyty Th mają na swojej powierzchni antygen CD4, natomiast limfocyty Tc i Ts — antygen CD8. Antygeny te noszą nazwę antygenów różnicowania.

Odpowiedź typu komórkowego wywołują głównie antygeny drobnoustrojów chorobotwórczych i antygeny występujące na powierzchni obcych komórek, zwane antygenami zgodności tkankowej lub antygenami transplantacyjnymi. Z tych ostatnich najbardziej istotne znaczenie mają antygeny kodowane przez geny głównego układu zgodności tkankowej (MHC — major histocompatibility complex). Układ MHC człowieka nosi nazwę HLA (human leukocyte antigens) i wykazuje duże strukturalne podobieństwa do innych układów MHC u przebadanych gatunków zwierząt. HLA jest skupiskiem ściśle sprzężonych genów na 6 chromosomie, które kodują klasyczne antygeny transplantacyjne klasy I i antygeny klasy II różniące się budową chemiczną i właściwościami biologicznymi. Obie klasy antygenów są glikoproteinami, stanowiącymi integralną część błon komórkowych. Antygeny klasy I występują na powierzchni prawie wszystkich komórek ustroju, natomiast antygeny klasy II — głównie na limfocytach B, makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach nabłonkowych grasicy.

W zależności od relacji antygenów transplantacyjnych w stosunku do ustroju można je podzielić na antygeny autologiczne, syngeniczne, allogeniczne i ksenogeniczne. Antygeny autologiczne, czyli własne antygeny osobnika, i antygeny

syngeniczne, czyli pochodzące od osobnika o identycznej strukturze genetycznej (na przykład bliźnięta jednojajowe), są w zasadzie identyczne i nie wzbudzają reakcji odpornościowych. Natomiast antygeny allogeniczne czyli antygeny innych osobników tego samego gatunku, i antygeny ksenogeniczne pochodzące od osobników różnych gatunków, z reguły wzbudzają silne reakcje odpornościowe u biorców. W transplantologii klinicznej najczęściej są stosowane przeszczepy z niespokrewnionych dawców, czyli przeszczepy allogeniczne, wymagające dla ich przeżycia stosowania u biorców silnej immunosupresji farmakologicznej hamującej nieswoiście procesy odpornościowe.

W szczególnych przypadkach transplantacji może wystąpić reakcja „przeszczep przeciw biorcy” (GVH — graft versus host). Jeśli biorca nie jest w stanie zniszczyć limfocytów obecnych w allogenicznym przeszczepie, limfocyty te jako komórki immunologicznie kompetentne mogą reagować na antygeny transplantacyjne biorcy niszcząc jego komórki i tkanki. W warunkach klinicznych do rozwoju tej reakcji może dochodzić po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego chorym z chorobą popromienną lub niedoborami odpornościowymi. W wielu przypadkach rozwój reakcji GVH prowadzi do śmierci biorcy.

Kontakt układu odpornościowego z antygenem zapoczątkowuje szereg bardzo złożonych procesów komórkowych i molekularnych. Początkiem tych procesów jest rozpoznanie w fazie indukcyjnej „obcości” antygeny przez swoiste receptory na powierzchni limfocytów. Każdy limfocyt zdeterminowany jest do rozpoznania tylko jednego antygeny. W reakcjach typu humoralnego limfocyty B rozpoznają antygen przez wbudowane w błonę komórkową receptory immunoglobulinowe. Tylko nieliczne antygeny (określane jako T-niezależne) mogą bezpośrednio aktywować limfocyty B, które przekształcając się w komórki plazmatyczne wytwarzają przeciwciała reagujące wyłącznie ze wzbudzającymi je antygenami. Synteza przeciwciał skierowanych przeciwko większości antygenów (T-zależnych) wymaga współpracy limfocytów Th z limfocytami B.

Rozpoznanie antygeny przez limfocyty T jest bardziej złożone. Receptory limfocytów T rozpoznają bowiem antygeny, które są związane z cząsteczkami własnego MHC na błonie komórek prezentujących antygen. Zjawisko to nosi nazwę restrykcji genetycznej. Limfocyty T „uczą się” jej w procesie swojego dojrzewania w grasicy. Limfocyty pomocnicze Th, wspomagające odpowiedź zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego, rozpoznają antygen w połączeniu z antygenami klasy II, natomiast limfocyty cytotoksyczne Tc w połączeniu z antygenami klasy I. W rozpoznaniu tym biorą udział antygeny różnicowania: CD4 charakterystyczne dla komórek Th i CD8 występujące głównie na komórkach Tc. Jeśli na powierzchni komórek organizmu znajdują się na przykład obce cząsteczki wirusa, zostają one rozpoznane przez odpowiednie limfocyty w powiązaniu z własnymi antygenami klasy I. Dzięki obecności tych antygenów na zdecydowanej większości komórek ustroju, praktycznie każda komórka zakażona

wirusem może być rozpoznana i zniszczona przez limfocyty T cytotoksyczne, co zapobiega rozszerzaniu się infekcji.

W wyniku kontaktu receptorów z odpowiednimi antygenami limfocyty zostają aktywowane a następnie proliferują (namnażają się) i różnicują się w komórki wykonawcze (komórki plazmatyczne i swoiście uczulone limfocyty T) oraz w długo żyjące komórki pamięci immunologicznej. Na każdym etapie reakcji dochodzi do wytwarzania przez komórki licznych, biologicznie czynnych cytokin. Wśród rozpuszczalnych mediatorów ważną grupę stanowią interleukiny regulujące wzrost, dojrzewanie i funkcje wszystkich komórek uczestniczących w procesach odpornościowych. Do mechanizmów immunoregulacyjnych wewnątrz układu odpornościowego należy również zaliczyć wspomagające działanie limfocytów Th oraz hamujący wpływ czynnościowej subpopulacji limfocytów supresorowych Ts i uwalnianych przez nie mediatorów. Limfocyty Ts mogą hamować odpowiedź immunologiczną w sposób antygenowo swoisty lub nieswoisty. W przypadku supresji swoistej limfocyty Ts oddziałują najczęściej hamująco na funkcję limfocytów pomocniczych Th. Innym jeszcze rodzajem samokontroli układu odpornościowego jest oddziaływanie przeciwciał antyidiotypowych. Są to przeciwciała skierowane przeciwko tym częściom receptorów immunoglobulinowych, które swoiście wiążą antygen (epitopy). Reakcje antyidiotypowe mogą też dotyczyć receptorów limfocytów T. Mechanizmy regulacyjne wbudowane w układ odpornościowy włączone są ponadto w ogólnoustrojową regulację neuroendokrynną.

#### CZY MÓZG JEST MIEJSCEM IMMUNOLOGICZNIE UPRIZYWILEJOWANYM ?

Poznanie wzajemnych dwukierunkowych powiązań między układem nerwowym a odpornościowym utrudniał dodatkowo fakt zaliczenia mózgu jeszcze z końcem lat czterdziestych do tak zwanych miejsc immunologicznie uprzywilejowanych (Medawar 1948). Są to bardzo nieliczne miejsca w organizmie (oprócz ośrodkowego układu nerwowego należą do nich: przednia komora oka, torba policzkowa chomików oraz przynajmniej częściowo łożysko), do których krążące limfocyty jako komórki immunologicznie kompetentne nie mają wolnego dostępu. Miejsca te są odizolowane od układu odpornościowego i tym samym pozbawione nadzoru immunologicznego zarówno ze strony swoiście uczulonych limfocytów, jak i komórek NK obdarzonych naturalną cytotoksycznością w stosunku do komórek nowotworowych. W tkance mózgowej zdrowych osobników rzeczywistość nie ma, lub prawie nie ma limfocytów, komórek NK i przeciwciał. W związku z tym doświadczałe przeszczepy allogeniczných i ksenogeniczných tkanek prawidłowych i nowotworowych umieszczone w mózgu przeżywają zazwyczaj dłużej niż wszczepione tym samym biorcom na przykład podskórníe czy domięśniowo. Brak naczyń chłonnych w parenchymie mózgu utrudnia występowanie fazy indukcyjnej (afarentnej), natomiast obecność bariery krew – mózg blokuje fazę wyko-

nawczą (eferentną) reakcji odpornościowej. Anatomiczną barierę krew – mózg tworzą: śródbłonek naczyń, błona podstawna i wypustki astrocystów.

Na komórkach mózgu praktycznie nie stwierdza się też normalnie ekspresji osobniczo-swoistych antygenów głównego układu zgodności tkankowej, zarówno I jak i II klasy. Ekspresja antygenów klasy I występuje na prawie wszystkich komórkach somatycznych ustroju z wyjątkiem komórek ośrodkowego układu nerwowego, w których do regulacji ekspresji dochodzi prawdopodobnie na poziomie transkrypcji. W związku z tym teoretycznie wszystkie komórki, oprócz właśnie komórek ośrodkowego układu nerwowego, mogą prezentować obce antygeny na tle własnych cząsteczek MHC klasy I. Według dawnych poglądów również brak w mózgu komórek prezentujących antygen był dodatkowym ważnym argumentem przemawiającym za jego immunologicznym uprzywilejowaniem.

Ostatnie lata przyniosły zasadniczą zmianę poglądów na możliwość występowania reakcji immunologicznych w miejscach, takich jak przednia komora oka, czy mózg (Streilein i in. 1992). Uprzywilejowanie immunologiczne tych miejsc jest jedynie względne i polega na fizjologicznej adaptacji procesów odpornościowych do specyficznego środowiska. Do ponownego zainteresowania się mózgiem w tym aspekcie przyczyniły się zarówno postępy badań w dziedzinie chorób neurologicznych o podłożu autoimmunizacyjnym, do których zaliczamy, na przykład stwardnienie rozsiane, jak również pierwsze kliniczne przeszczepy do ośrodkowego układu nerwowego u ludzi z rozpoznaniem choroby Parkinsona. W chorobie tej dochodzi do niszczenia neuronów dopaminergicznych istoty czarnej i ich połączeń z prądkowiem. W połowie lat osiemdziesiątych pojęto pierwsze — i chyba przedwczesne — próby transplantacji do mózgu tkanek zdolnych do syntezy i uwalniania dopaminy (Backlund i in. 1985, Madrazo i in. 1987). Przeszczepiano albo autologiczną tkankę rdzenia nadnerczy albo allogeniczną tkankę płodową pochodzącą z obszaru śródmózgowia w okolicę głowy jądra ogoniastego i skorupy uzyskując u części chorych okresową poprawę, ale niestety obserwując również przypadki pooperacyjnego głębokiego upośledzenia funkcji OUN.

Drastyczne zmiany pod względem immunologicznym zachodzą w mózgu w przypadkach miejscowych naturalnych lub doświadczalnych urazów, zakażeń i chorób o podłożu autoimmunologicznym. Urazy mechaniczne ośrodkowego układu nerwowego prowadzą do bezpośredniego zniszczenia bariery krew – mózg i tym samym umożliwiają elementom układu odpornościowego dostęp do mózgu. Ale nawet przy nienaruszonej barierze istnieje możliwość przechodzenia uczulonych limfocytów z krwi do tkanek mózgowych (Hickey i in. 1991). Ułatwiająca rolę w tym procesie odgrywają specjalne cząsteczki przylegające (adhezyjne) zaliczane ze względu na swą budowę i funkcje do nadrodziny immunoglobulin lub do rodzin integryn i selektyn (Springer 1990). Cząsteczki te ułatwiają wzajemne przyleganie różnych komórek, jak i przyleganie komórek do białek zewnątrzkomórkowych. Na pobudzonych antygenowo limfocytach wzrasta ekspresja cząste-

czek integryny LFA-1, która wiąże się z ligandem ICAM-1 na komórkach śródbłónka mikronaczyń w OUN. Wzrost ekspresji ICAM-1 w miejscach procesu zapalnego jest związany z wpływem cytokin, głównie interferonu gamma (IFN $\gamma$ ) i czynnika martwicy nowotworu (TNF) (Fabry i in. 1992). Przyleganie limfocytów do komórek śródbłónka za pomocą cząsteczek adhezyjnych umożliwia penetrację komórek układu odpornościowego do tkanek mózgu. Podkreślić należy, że barierę krew – mózg uważa się obecnie za barierę bardziej czynnościową niż anatomiczną.

Stwierdzono również, że reaktywny mikroglej może z powodzeniem pełnić rolę komórek prezentujących antygen. Komórki mikrogleju są pochodzenia mezo-dermalnego o potencjalnych właściwościach komórek należących do szeregu monocyt/makrofag. Pod wpływem cytokin pochodzenia zarówno obwodowego, jak i miejscowego dochodzi na komórkach mikrogleju do ekspresji antygenów MHC klasy II (Hayes i in. 1987, Thomas 1992). Po domózgowym podaniu na przykład IFN $\gamma$ , antygeny klasy I pojawiają się przede wszystkim na komórkach nabłonkowych, natomiast antygeny klasy II na komórkach mikrogleju (Sethna i Lampson 1991). W badaniach *in vitro* wykazano, że i astrocysty, zwłaszcza pod wpływem IFN $\gamma$ , wykazują ekspresję antygenów klasy II i uczestniczą w prezentacji antygenów (Fontana i in. 1984). W mózgu mogą więc występować wszystkie elementy niezbędne do zapoczątkowania i rozwinięcia reakcji immunologicznej.

Wyłania się następujący obraz przebiegu miejscowych reakcji odpornościowych w mózgu. W warunkach prawidłowych mózg jest pozornie miejscem immunologicznie uprzywilejowanym o znikomej obecności elementów układu odpornościowego. Brak naczyń chłonnych i obecność bariery krew – mózg zabezpiecza ośrodkowy układ nerwowy zarówno przed dostępem obcych antygenów z obwodu, jak i przed rozwojem odczynów immunologicznych, które nieustannie zachodzą w innych miejscach organizmu. Musimy pamiętać, że toczące się procesy zapalne i odpornościowe uszkadzają zwykle okoliczne komórki i tkanki prowadząc do zbliznowaceń. W przypadku mózgu proces ten musi być ograniczony do minimum, gdyż nawet niewielkie uszkodzenia mogą powodować poważne zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Przykładem są uszkodzenia występujące pod wpływem odczynów autoalergiczych w stwardnieniu rozsianym lub w zwierzęcym modelu tego schorzenia, czyli w doświadczalnym autoimmunizacyjnym zapaleniu mózgu i rdzenia. Fizjologiczna izolacja mózgu od układu odpornościowego jest więc ze wszech miar korzystna dla ustroju. W przypadku jednak zaistniałych zagrożeń, na przykład dotarcia do mózgu drobnoustrojów chorobotwórczych, komórki mikrogleju podejmują produkcję cytokin, zwłaszcza IL-1, IL-6 i TNF, inicjując miejscowo normalne procesy zapalne i odpornościowe. Co więcej, stwierdzono, że obce antygeny w środowisku mózgu są bardziej immunogenne niż w innych miejscach ustroju (Santos i Valdimarsson 1982). Podanie na przykład albuminy jaja kurzego do płynu mózgowo-rdzeniowego lub

do tkanek mózgu szczura powoduje większą produkcję swoistych przeciwciał w porównaniu z podaniem tego samego antygeny dożylnie lub podskórnym (Gordon i in. 1992). Być może prezentacja antygeny przez odpowiednie komórki (APC) w mózgu silniej stymuluje limfocyty B do produkcji przeciwciał. Mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze wyjaśniony.

W przypadkach poważnej niewydolności układu odpornościowego mogą również występować zmiany neurologiczne. Wrodzone niedobory odpornościowe lub nabyta systemowa immunosupresja związana z pewnymi infekcjami wirusowymi (np. HIV-1), rozrostami nowotworowymi (chłoniak), radioterapią czy stosowaniem leków (np. cyklosporyna podawana chorym po przeszczepach narządowych) prowadzą często do zwiększonej podatności mózgu na infekcje i nowotwory oraz do miejscowych zaburzeń naczyniowych i metabolicznych (Smith i in. 1992). Podobnie w warunkach doświadczalnych wywołanie u szczurów systemowej reakcji komórkowej typu „przeszczep przeciw biorcy”, która przypomina spontaniczne procesy autoimmunizacyjne, prowadzi do przepuszczalności bariery krew – mózg i do związanej z tym penetracji limfocytów oraz do zwiększonej ekspresji antygenów MHC na komórkach mózgu (Hickey i Kimura 1987).

#### DROGI WZAJEMNEGO ODDZIAŁYWANIA UKŁADÓW NEUROENDOKRYNNYCH I IMMUNOLOGICZNYCH

Liczne dowody wskazywały, że mechaniczne, chemiczne i elektryczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego — zwłaszcza w okolicach podwzgórza i hipokampa — wpływają na zmiany w pierwotnych i wtórnych narządach limfatycznych oraz na procesy odpornościowe, szczególnie związane z funkcją limfocytów T (Cross i in. 1980). Uszkodzenia podwzgórza prowadzące zwykle do zahamowania różnych przejawów immunoreaktywności sugerowały udział wegetatywnego układu nerwowego i układu wewnątrzwydzielniczego w zjawiskach immunoregulacji. Z drugiej strony w przebiegu reakcji odpornościowych stwierdzono wyraźne elektrofizjologiczne zmiany w mózgu.

#### UNERWIENIE NARZĄDÓW LIMFATYCZNYCH

Obecnie wiemy, że przekazywanie sygnałów między układami neuroendokrynnym i odpornościowym odbywa się przy udziale autonomicznego układu nerwowego i poprzez bogaty zestaw hormonów, neuromediatorów i immunomediatorów. Jedną z dróg bezpośredniego oddziaływania ośrodkowego układu nerwowego na układ odpornościowy jest obecność zakończeń nerwowych układu wegetatywnego w tkankach i narządach limfatycznych. Układ immunologiczny jest identyfikowany anatomicznie z układem chłonnym. Bogate unerwienie występuje zarówno w ośrodkowych (grasica, szpik kostny), jak i obwodowych (śledziona, węzły chłonne) narządach limfatycznych, stanowiąc morfologiczne

potwierdzenie funkcjonalnej integracji układów nerwowego i immunologicznego. Przeważa unerwienie pozazwojowymi włóknami adrenergicznymi, które wydają się być głównym pośrednikiem między mózgiem a układem odpornościowym (Felton i in. 1987). W obwodowych narządach limfatycznych szczególnie obficie są unerwione strefy bogate w limfocyty T, tak zwane strefy T-zależne, na przykład przykorowa część węzłów chłonnych (Ackerman i in. 1987). Za pomocą mikroskopu elektronowego wykazano, że zakończenia nerwowe pozostają często w bezpośrednim kontakcie z limfocytami i makrofagami. Obecność na tych komórkach receptorów  $\beta$ -adrenergicznych pozwala na regulacyjne oddziaływanie noradrenaliny — klasycznego neuroprzekaźnika układu współczulnego — na wiele parametrów odpowiedzi immunologicznej, takich jak aktywacja, proliferacja i migracja limfocytów oraz synteza i uwalnianie przez komórki układu odpornościowego różnych biologicznie aktywnych cytokin.

W narządach limfatycznych stwierdzono także obecność zakończeń nerwowych cholinergicznym i peptyderygicznym oraz występowanie na limfocytach odpowiednich receptorów umożliwiających odbieranie bodźców z neuronów (Felton i in. 1985, Plaut 1987). Obecność różnych neuropeptydów o podobnej równoczesnej lokalizacji może w znacznym stopniu modulować oddziaływanie klasycznych neuroprzekaźników. Ogólnie przyjmuje się jednak, że stymulacja adrenergiczna powoduje supresję funkcji odpornościowych, natomiast stymulacja cholinergiczna może aktywować komórki immunologicznie kompetentne. Chirurgiczne lub chemiczne (za pomocą 6-hydroksydopaminy) uszkodzenie układu współczulnego działa najczęściej stymulująco na immunoreaktywność obwodowych limfocytów T, na przykład u myszy zwiększa syntezę przeciwciał oraz wzmacnia skórne odczyny opóźnionej nadwrażliwości (Alito i in. 1985). Unerwienie adrenergiczne sprawuje więc kontrolę nad układem odpornościowym nie dopuszczając do nadmiernych reakcji, często szkodliwych dla ustroju.

Szczególnie ważne jest unerwienie grasicy, która odgrywa istotną rolę w rozwoju prawidłowej immunoreaktywności zarówno typu komórkowego, jak i humoralnego na antygeny grasiczozależne. Niektórzy autorzy sugerują, że obie części układu wegetatywnego — adrenergiczny i cholinergiczny — wpływają regulująco na procesy różnicowania i dojrzewania tymocytów oraz na ich migrację do obwodowych tkanek limfatycznych (Bulloch i Moore 1981, Maśliński i in. 1987). Ciekawe doświadczenia dotyczyły implantacji płodowych zawiązków grasicy myszy „nude” (gołych) do przedniej komory oka syngenicznych biorców po jednostronnej chirurgicznej sympatektomii. U myszy „nude” nie dochodzi w ontogenezie do zasiedlania grasicy i dojrzewania limfocytów T i zwierzęta takie uważane są za bezgrasicze. Natomiast w implantacjach zawiązków grasic tych myszy stwierdzono normalną proliferację i różnicowanie tymocytów ale wyłącznie po stronie odnerwionej (Singh 1985). Wyniki te bezpośrednio dowodzą przewagi hamującego wpływu unerwienia adrenergicznego na rozwój grasicy.

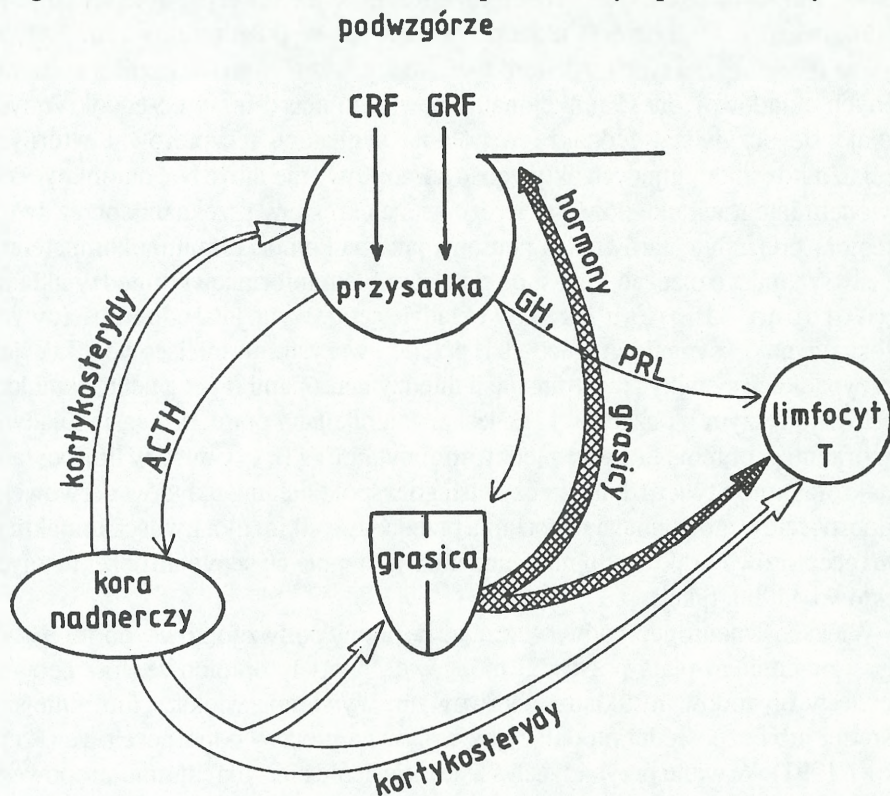
## WPŁYW NEUROPEPTYDÓW NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Oprócz unerwienia narządów limfatycznych drugą, ważniejszą nawet drogą wzajemnego oddziaływania obu układów, są bardzo liczne mediatory różnego pochodzenia. Zaliczamy do nich — oprócz omówionych wyżej katecholamin i acetylocholin — także hormony, neuropeptydy i cytokiny. Najbardziej uderzającym faktem jest produkcja wielu tych samych mediatorów przez komórki należące do różnych układów. I tak liczne neuropeptydy, do których zaliczamy też hormony produkowane przez podwzgórze i przysadkę mózgową, są uwalniane przez aktywowane komórki układu odpornościowego, natomiast pewne cytokiny typowe dla komórek układu immunologicznego, na przykład interleukiny, są produkowane przez komórki układu nerwowego. W połączeniu z tym fakt, że swoiste receptory dla tych mediatorów występują również na większości komórek różnych układów, jedność funkcjonalna powiązań neuro-immuno-endokrynnych wydaje się oczywista. Jednakże wspólnota sygnałów, receptorów i wtórnych przekazników modulujących aktywność komórkową nie może być automatycznie dowodem integracji układów. Stwierdzenie, że określony przekaznik przez swoje receptory oddziałuje zarówno na neurony, jak i na komórki immunokompetentne nie zawsze musi oznaczać, że jest on przekaznikiem informacji pomiędzy układami (Kordon i Bihoreau 1989). W układzie nerwowym, jak i odpornościowym, przekazywanie sygnałów zachodzi przede wszystkim miejscowo. Tak jest w przypadkach synaptycznej transmisji między neuronami (i poza neuronami lecz w ich najbliższym otoczeniu), i tak jest w interakcjach pomiędzy sąsiadującymi komórkami w obrębie grasicy, między limfocytami T i B, czy między limfocytami a makrofagami. Stwierdzenie rzeczywistego współdziałania układów nerwowego i odpornościowego wymaga wykazania przede wszystkim możliwości kontaktu *in vivo* receptorów z odpowiednimi ligandami a następnie wystąpienia oczekiwanych efektów tych interakcji.

Większość neuropeptydów, włączając hormony podwzgórzowe, hormony tylnego i przedniego płata przysadki mózgowej, peptydy opioidowe oraz peptydy obecne w obwodowym układzie nerwowym, wywierają większy lub mniejszy, pośredni lub bezpośredni modulacyjny wpływ na procesy odpornościowe (Krynicki 1991). W wielu przypadkach ściśle określenie kierunku immunotropowego oddziaływania neuropeptydów nie jest jeszcze możliwe ze względu na wzajemne nakładanie się różnych pętli sprzężeń. Ten sam neuropeptyd może też w zależności od stężenia pobudzać lub hamować pewne objawy reaktywności. Przypuszcza się, że usunięcie przysadki mózgowej u zwierząt prowadzi do zaniku grasicy i osłabienia komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej (Nagy i Berczi 1978). Występująca u myszy karłowatych *Snell-Bagg* niedoczynność przysadki, przede wszystkim brak hormonu wzrostu (GH) i prolaktyny (PRL), jest związana z atrofią zarówno grasicy, jak i wtórnie obwodowych tkanek limfatycznych oraz ogólną niewydolnością układu odpornościowego. Podawanie egzogennych hor-

monów GH i PRL przywraca — przynajmniej częściowo — immunokompetencję tych zwierząt lecz jedynie w obecności grasicy. Hormony te oddziałują więc na układ odpornościowy przede wszystkim poprzez stymulację grasicy, a zwłaszcza jej funkcji endokrynej (Hadden 1992).

Hormony uwalniające podwzgórza wywierają wpływ na układ immunologiczny pośrednio, stymulując produkcję hormonów przedniego płata przysadki mózgowej. I tak, wpływ CRF polega na uwalnianiu hormonu ACTH z przysadki, działającego immunosupresyjnie poprzez sekrecję kortykosterydów z kory nadnerczy. Świadczy o tym fakt, że u zwierząt po adenalektomii nie obserwuje się immunosupresyjnego działania ACTH. Powiązanie osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA) z układem odpornościowym przedstawia rysunek 1.



Rys. 1. Interakcje osi HPA z grasicą.

CRF — kortykoliberyna, GRF — somatoliberyna, ACTH — hormon adrenokortykotropowy, GH — hormon wzrostu (somatotropina), PRL — prolaktyna.

Grasica i obwodowe tkanki limfatyczne podlegają immunosupresyjnemu działaniu glikokortykosterydów. Natomiast neuroendokrynną stymulację grasicy zależy przede wszystkim od wpływu hormonu wzrostu a także prolaktyny i być może jeszcze innych neuropeptydów pochodzenia przysadkowego. Z kolei hormony grasicy (np. tymozyna, tymulina) oprócz stymulacji limfocytów oddziałują rów-

niez na podwzgórze i przysadkę. Stwierdzono na przykład, że usunięcie grasicy powoduje obniżenie poziomu ACTH w surowicy i efekt ten może być odwrócony podaniem hormonów grasicy (Gala 1991). Mniej poznany, lecz również udowodniony, jest wpływ hormonu tyreotropowego (TSH) i gonadotropin na układ immunologiczny (Berczi 1988, 1989, Michael i Chapman 1990). Na przykład u myszy karłowatych lepszą odnowę immunokompetencji uzyskuje się podając oprócz hormonów GH i PRL także tyroksynę. Podobnie podanie TSH hamuje objawy immunologicznego starzenia u myszy, działając stymulująco na grasicę (Fabris 1992).

Ważną grupę neuropeptydów oddziałujących na układ odpornościowy stanowią opioidy: endorfiny i enkefaliny, endogenne ligandy receptorów opiatowych (wiążących morfinę i jej pochodne). Przypisuje się im biologiczną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu, w stresie, w znoszeniu bólu oraz w procesach zarówno hormonalnej, jak i komórkowej regulacji układu immunologicznego. To ostatnie działanie jest bardzo złożone i stosunkowo mało poznane (Fischer 1988, Stefano 1989). Opioidy są pochodnymi trzech różnych prohormonów, z których w wyniku przemian potranslacyjnych wywodzi się 18 peptydów działających na ośrodkowy układ nerwowy przez co najmniej trzy rodzaje receptorów i ich podtypy. Jedną z pochodnych prohormonu proopiomelanokortyny (POMC), obok ACTH i innych neuropeptydów, jest  $\beta$ -endorfina. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że jej działanie w zależności od dawki może być albo immunostymulacyjne albo immunosupresyjne. W odpowiednio wysokich stężeniach  $\beta$ -endorfina wzmacnia aktywność komórek NK, proliferację stymulowanych mitogenami limfocytów i syntezę interleukiny 2 (IL-2). W zasadzie zaś niskie jej stężenia wyraźnie hamują wytwarzanie przeciwciał. Stymulujący wpływ  $\beta$ -endorfiny na proliferację limfocytów i produkcję IL-2 zachodzi prawdopodobnie nie poprzez klasyczne receptory opioidowe, gdyż nalokson — swoisty antagonistą tych receptorów — nie hamuje obserwowanych efektów.  $\beta$ -endorfina i inne endogenne opioidy wywierają istotny modulujący wpływ na immunoreaktywność, szczególnie w warunkach stresu. Obecnie bada się ich korzystny wpływ u ludzi w przypadkach chorób nowotworowych lub w zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS) (Rabin i in. 1989).

Należy jeszcze przykładowo wymienić substancję P (SP), przedstawiciela innych neuropeptydów obecnych zarówno w ośrodkowym, jak i w obwodowym układzie nerwowym. Ośrodkowe działanie SP jest związane głównie z przenoszeniem bólu, na obwodzie zaś SP jest jednym z mediatorów reakcji zapalnych oraz działa stymulująco na wytwarzanie przeciwciał, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin (IL-1, IL-6, TNF).

#### WPLYW CYTOKIN NA UKŁAD NEUROENDOKRYNNY

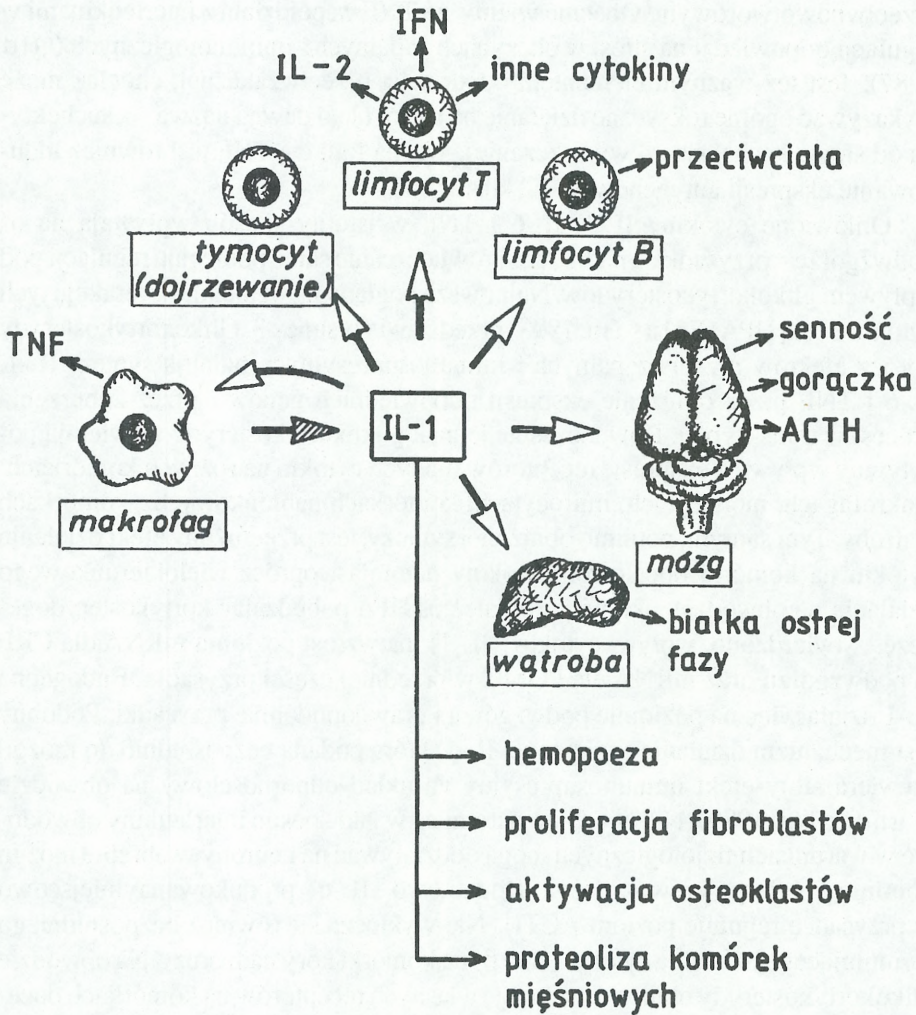
Stymulowane komórki immunokompetentne układu odpornościowego mają zdolność produkcji większości (jeśli nie wszystkich) omówionych powyżej neu-

ropeptydów. Stąd określenie „miniprzysadka” w stosunku do limfocytów, których zadaniem mogłoby być hipotetycznie zapewnienie miejscowej homeostazy w zakresie komplementarnym do osi podwzgórze – przysadka. Równocześnie obecność na tych komórkach swoistych receptorów pozwala na działanie neuro-peptydów w sposób autokryny (czyli na wytwarzające je komórki) i parakryny (czyli na inne komórki znajdujące się w pobliżu). Dla prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego limfocyty i komórki pomocnicze wytwarzają też liczne cytokiny regulujące procesy aktywacji, proliferacji i różnicowania. Wśród nich wyróżnia się interleukiny, które odgrywają szczególną rolę w interakcjach komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Oprócz miejscowych auto- i parakrynych efektów, interleukiny mogą przedostawać się do krążenia i oddziaływać na odległe narządy, w tym także na OUN. Opisano dotychczas ponad 10 interleukin i liczba ich nadal wzrasta.

Centralną rolę w układzie immunologicznym, przede wszystkim w zapoczątkowaniu procesów odpornościowych i zapalnych (indukcja białek ostrej fazy) odgrywa IL-1, która ponadto jest cytokiną o wielorakiej aktywności biologicznej (rys. 2). Nieimmunologiczne oddziaływanie IL-1, na przykład na OUN, wiąże się ze wzrostem ciepłoty ciała (endogenne czynnik gorączkotwórczy wpływający bezpośrednio na ośrodki termoregulacji w podwzgórze), sennieścią i brakiem apetytu. Oprócz makrofagów i monocytów, które są głównym źródłem IL-1, również wiele innych komórek ma zdolność wytwarzania tej interleukiny; są to między innymi limfocyty B i aktywowane limfocyty T, komórki NK, mikroglej i astrocyty, komórki Langerhansa, keratynocyty, komórki śródbłonna. Do najefektywniejszych induktorów uwalniania IL-1 należą: endoksyny, wirusy, bakterie, IFN- $\gamma$ , TNF, TGF- $\beta$  (transformujący czynnik wzrostu), lektyny. Istnieją dwa rodzaje cząsteczek: IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , które są produktami różnych genów, ale wiążą się z tym samym receptorem na powierzchni różnych komórek (Platanias i Vogelzang 1990). Liczne receptory dla IL-1 stwierdzono w wielu rejonach mózgu, w tym także w jądrach wzgórza i podwzgórza. IL-1 jest prawdopodobnie głównym immunomediatozem pośredniczącym w przekazywaniu informacji z układu odpornościowego do układu neuroendokrynnego.

W układzie immunologicznym IL-1 oddziałuje zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, wzbudzając kaskadę dalszych cytokin, zwłaszcza IL-2, IL-4, IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ . Dla procesów odpornościowych najistotniejszy efekt IL-1 polega na indukcji wytwarzania IL-2, zwłaszcza przez limfocyty Th, i równocześnie na indukcji ekspresji receptorów dla tej interleukiny. IL-2 jest czynnikiem wzrostu dla tymocytów, limfocytów T i B oraz indukuje wytwarzanie cytokin i pobudza aktywność cytotoksyczną komórek T i NK. Poziom IL-2 jest wykładnikiem nasilenia procesu odpornościowego.

W wielu przypadkach z IL-1 współdziała IL-6, która jest cytokiną o wielokierunkowym działaniu, regulującą procesy zapalne, immunologiczne i krwiotworzenia. Produkowana jest przez różne komórki, przede wszystkim makrofagi i mono-



Rys. 2. Niektóre właściwości biologiczne interleukiny-1.

cyty, a także limfocyty, komórki śródbłónka oraz mikroglej i astrocyty. W warunkach fizjologicznych IL-6 jest uwalniania także prawdopodobnie przez komórki przedniej części przysadki mózgowej, gdzie dzięki mechanizmom auto- i parakrynnym reguluje sekrecję neuropeptydów, na przykład GH, PRL (Spangelo i in. 1990).

Oprócz interleukin ważną cytokiną w interakcjach układu immunologicznego z układem neuroendokrynnym jest czynnik martwicy nowotworu (TNF), który występuje w dwóch odmianach:  $\text{TNF-}\alpha$  i  $\text{TNF-}\beta$ , kodowanych przez dwa różne geny zlokalizowane w rejonie głównego układu zgodności tkankowej.  $\text{TNF-}\alpha$  jest produkowany przede wszystkim przez makrofagi i monocyty pod wpływem endotoksyn i  $\text{IFN-}\gamma$ , natomiast źródłem  $\text{TNF-}\beta$  są limfocyty stymulowane antygenami, IL-2 lub mitogenami. Początkowo wiązano działanie TNF głównie z efektem

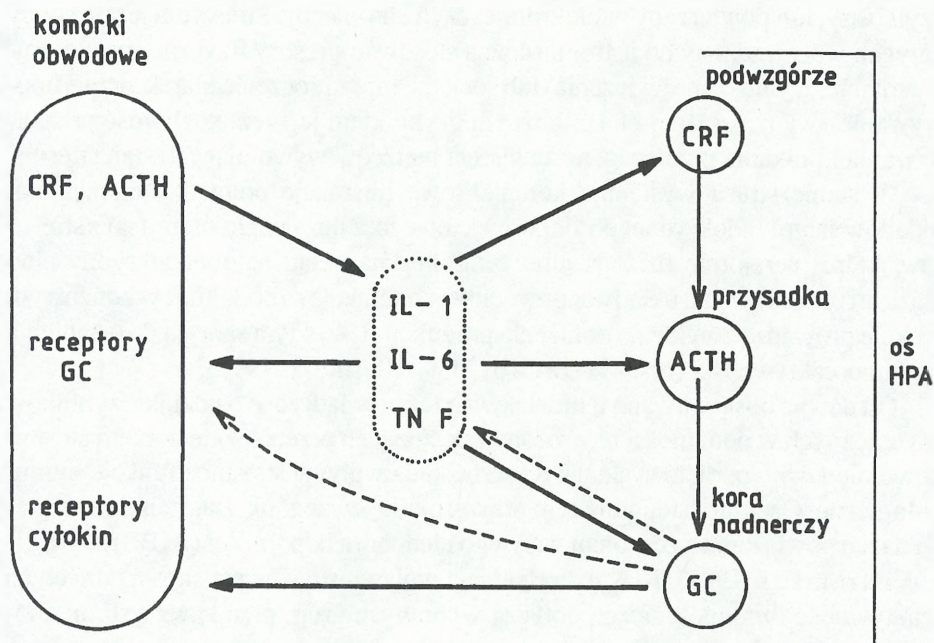
przeciwnowotworowym. Obecnie wiemy, że TNF współdziała z interleukinami w regulacji odpowiedzi na stres, w odczynach zapalnych i immunologicznych (Old 1987). Jest też ważnym elementem odporności przeciwzakaźnej, chociaż może wykazywać ogólne toksyczne działanie na ustrój (stąd dawna nazwa — kachektyna od słowa kacheksja — wyniszczenie). Ważną funkcją TNF jest również indukovanie ekspresji antygenów MHC klasy I i II.

Omówione cytokiny IL-1, IL-6 i TNF w istotny sposób wpływają na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza i równocześnie same podlegają regulacji pod wpływem glikokortykosterydów. Najnowsze poglądy na wzajemne interakcje tych cytokin z osią HPA (Falus i in. 1993) przedstawia rysunek 3. Glikokortykosterydy oprócz efektów przeciwzapalnych i immunosupresyjnych hamują syntezę IL-1, IL-6 i TNF przez obniżenie ekspresji odpowiednich genów i przez zaburzenia procesów transkrypcji. Równocześnie jednak glikokortykosterydy wywierają pozytywny wpływ na ekspresję receptorów dla tych cytokin na różnych komórkach: makrofagach, monocytach, limfocytach, komórkach nabłonkowych i komórkach wątroby. Tym samym, pomimo obniżonej syntezy, jest przedłużony efekt działania cytokin na komórki docelowe. Cytokiny natomiast oprócz wielokierunkowego działania na obwodzie, aktywują również oś HPA pobudzając kortykosterydogenzę. Stwierdzono wpływ cytokin (IL-1) na wzrost poziomu mRNA dla CRF w podwzgórzu oraz mRNA dla POMC w przedniej części przysadki. Endogenna IL-1 działa więc na poziomie podwzgórze i prawdopodobnie przysadki. Podobny jest mechanizm działania egzogennej IL-1, która podana bezpośrednio do mózgu wywiera silny efekt immunosupresyjny na układ odpornościowy na obwodzie (Sundar i in. 1989). Nie wiadomo natomiast w jaki sposób interleukiny obwodowe w warunkach fizjologicznych mogą oddziaływać na neurony w obrębie mózgu pomimo bariery krew – mózg. Dodatkowo IL-6 produkowana miejscowo w przysadce reguluje poziom ACTH. Nie wyklucza się również bezpośredniego stymulującego działania cytokin (IL-1 $\beta$ ) na komórki kory nadnerczy. Na obwodzie glikokortykosterydy obniżają ekspresję własnych receptorów na komórkach docelowych, natomiast zwiększają ją cytokiny IL-1, IL-6 i TNF. To wzajemne oddziaływanie glikokortykosterydów, cytokin i swoistych receptorów tworzy sieć neuro-immuno-endokrynną regulującą na różnych poziomach procesy zapalne, infekcyjne i odpornościowe. Przypuszcza się, że i inne interleukiny, szczególnie IL-2 i IL-3, odgrywają pewną rolę w tej regulacji.

#### PSYCHONEUROIMMUNOLOGIA

Badania behawioralne odgrywają bardzo ważną rolę w poznawaniu fizjologicznych interakcji układów nerwowego i immunologicznego. Jedną z powszechnie stosowanych metod w doświadczalnym badaniu tych interakcji jest oddziaływanie na organizm zwierzęcy bodźców stresowych. W każdym przypadku stres stanowi przynajmniej potencjalne zagrożenie dla utrzymania homeostazy i w odpowiedzi

ustrój uruchamia szereg fizjologicznych procesów mających przeciwdziałać skutkom stresu. Jednym z efektów tych procesów jest modulacja immunoreaktywności. Stres wpływa na funkcje układu odpornościowego poprzez ośrodkowy układ



Rys. 3. Podstawowe interakcje cytokin z osią podwzgórze–przysadka mózgowa–nadnercza (HPA). GC — glikokortykosterydy, → — stymulacja, --> — hamowanie

nerwowy powodując najczęściej obniżenie różnych parametrów reakcji immunologicznych, głównie typu komórkowego. U myszy i szczurów poddanych działaniu stresu obserwowano spadek ogólnej liczby limfocytów i zmiany ilościowe ich subpopulacji, zaburzenia układu fagocytarnego, osłabienie proliferacji limfocytów stymulowanych mitogenami i alloantygenami, obniżenie reakcji cytotoksycznej, opóźnionej nadwrażliwości, aktywności komórek NK, sekrecji cytokin i w mniejszym stopniu produkcji przeciwciał (Monjan 1981, Dantzer i Kelley 1989). U zwierząt poddanych działaniu stresorów w wyniku ogólnej immunosupresji występuje też zwiększona podatność na choroby zakaźne i nowotworowe (Rabin i in. 1989).

Pomimo że immunosupresja jest typowym efektem działania stresu, obserwuje się również przypadki zwiększonej reaktywności immunologicznej zwierząt, na które działają czynniki stresujące. Wzrost ten dotyczyć może zarówno odpowiedzi humoralnej na antygeny T-zależne i T-niezależne, jak i odpowiedzi komórkowej (Monjan i Collector 1976, Weiss i in. 1989). Wpływ stresu na układ odpornościowy jest więc złożony i zależy w dużej mierze od rodzaju i natężenia bodźca stresowego, jego trwania, relacji czasowej w stosunku do przebiegu reakcji

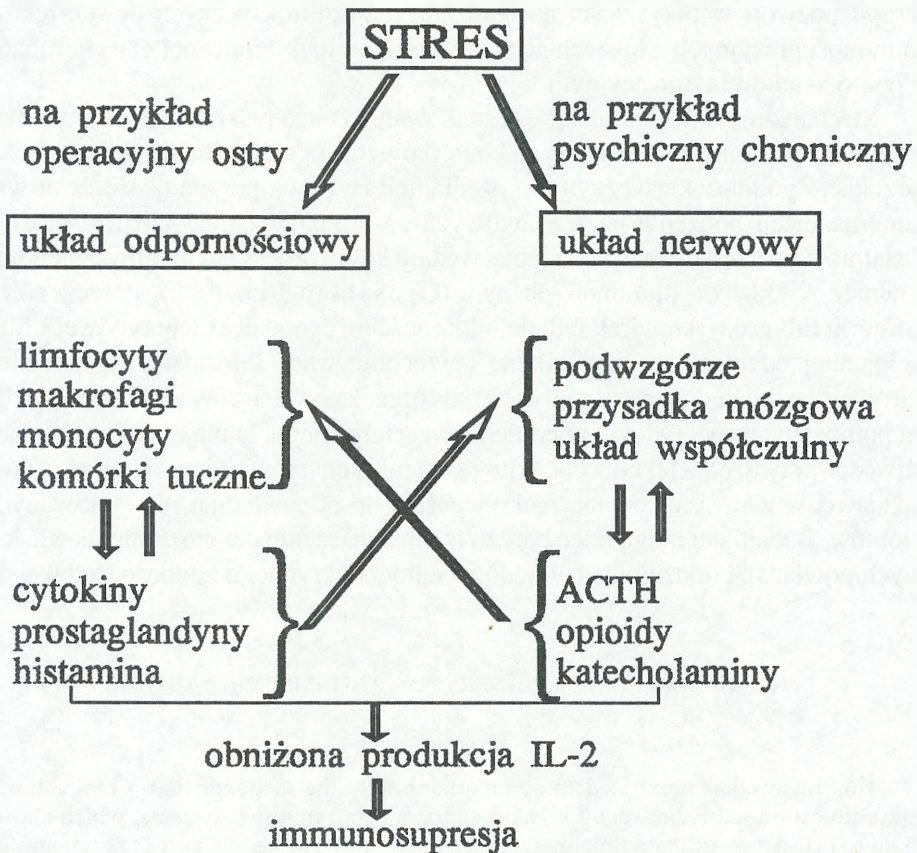
odpornościowej, a także od gatunku, szczepu, wieku i płci badanych zwierząt. Stosowane czynniki stresujące mogą być bardzo różnorodne, od łagodnych, jak na przykład samo wyjmowanie zwierząt z klatek i przetrzymywanie w ręku, do bardzo drastycznych, jak na przykład amputacja kończyny. Stres może być jednorazowy, czyli ostry, lub powtarzany wielokrotnie, czyli chroniczny. Stresorem jest też obcy antygen wprowadzony do ustroju. Można stosować stresory fizyczne (np. unieruchamianie, wymuszone ćwiczenia) lub socjalne (np. załoczenie klatek, przegrupowywanie zwierząt różnej płci). Ważnym czynnikiem jest też możliwość przewidywania i unikania przez badane zwierzęta bodźców wywołujących stan stresu.

W stanie stresu występują kompleksowe interakcje pomiędzy elementami układów neuroendokrynnego i odpornościowego. Niezależnie od rodzaju stresorów, które pierwotnie działają albo centralnie na układ neuroendokrynnny albo bardziej obwodowo na układ odpornościowy, interakcje są podobne i w końcowym efekcie prowadzą zwykle do obniżenia produkcji IL-2, a tym samym do osłabienia immunoreaktywności (rys. 4) (DeGiorgi i Altomare 1992).

Od dawna obserwowano u ludzi pewne fakty świadczące o udziale czynników psychicznych w podatności na choroby zakaźne i ich przebieg, ale dopiero stosunkowo niedawno podjęto systematyczne badania wpływu stresu na funkcje immunologiczne. Ostatnio badaniom tym przypisuje się szczególne znaczenie ze względu na ich powiązania z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) (Cohen i Williamson 1991). Klasyczne badania wpływu stresów psychosocjalnych na reaktywność immunologiczną dotyczą wybranych grup, przede wszystkim chorych psychicznie w stanie depresji, ludzi w żałobie po utracie bliskiej osoby, studentów w okresie sesji egzaminacyjnej, przymusowo bezrobotnych i kobiet rozwiedzionych (O'Leary 1990). U osób tych z reguły obserwuje się osłabioną proliferację limfocytów T pod wpływem stymulacji mitogenami oraz zahamowanie aktywności komórek NK. Wydaje się, że ujemny wpływ stresów psychicznych może być nasilony w przypadkach ogólnie mniej sprawnego układu odpornościowego, na przykład u osób w podeszłym wieku czy chorych na AIDS (Kennedy i in. 1989). Z dużą ostrożnością wysuwane są jednak sugestie dotyczące bezpośredniego związku immunosupresji wywołanej stresem z podatnością na choroby infekcyjne i nowotworowe. Ostrożność ta jest uzasadniona między innymi częstszym występowaniem w wymienionych wyżej grupach osób również i innych czynników ryzyka rozwoju choroby, a związanych ze złym odżywianiem, bezsennością, nadmiernym paleniem papierosów czy nadużywaniem alkoholu. Z drugiej strony nie można pomijać również faktów wskazujących, że w wielu przypadkach pozytywne nastawienie chorego jest czynnikiem pomagającym w zwalczaniu choroby.

Bardzo ciekawe obserwacje z dziedziny psychoneuroimmunologii dotyczą możliwości behawioralnego warunkowania procesów odpornościowych. Badania te rozpoczęte jeszcze w latach dwudziestych przez uczniów Pawłowa, doczekały się ponownego, żywego zainteresowania od końca lat siedemdziesiątych (Brittain

Wiener 1985). Podstawą tych doświadczeń jest klasyczna procedura Pawłowa łączenia dwóch bodźców: bezwarunkowego (wywołującego fizjologiczną reakcję ustroju na jego działanie) i warunkowego (pierwotnie neutralnego, powiązanego z bodźcem bezwarunkowym jedynie czasowo). Zwierzętom doświadczalnym wstrzykiwano cyklofosfamid, silny lek o działaniu immunosupresyjnym (bodziec bezwarunkowy), oraz podawano im do picia wodę osłodzoną sacharyną (bodziec warunkowy). Już po jednorazowym połączeniu obu bodźców dochodziło do trwałego, łącznego ich rozpoznawania i następnie samo podanie osłodzonej wody wywoływało u zwierząt immunosupresję ocenianą poziomem przeciwciał, stymu-



Rys. 4. Mechanizmy immunosupresji wywołanej stresem.

lacją limfocytów, reakcją GvH, aktywnością komórek NK i produkcją interleukiny 2. Rozszerzając te doświadczenia zastosowano też inne niż cyklofosfamid środki immunosupresyjne, na przykład surowice limfocytarne oraz używano jako bodźców warunkowych silne bodźce słuchowe i węchowe. Niekiedy wytworzenie asocjacji między bodźcami wymagało nie jednej lecz paru sesji treningowych

(Grossman i in. 1992). Ostatnio wykazano również możliwość osłabienia reaktywności immunologicznej pod wpływem bodźców warunkowych skojarzonych uprzednio z podaniem morfiny (Coussons i in. 1992).

Obecnie jest jeszcze za wcześnie, aby z całą pewnością stwierdzić, że metoda warunkowania reaktywności ustroju (zarówno immunosupresji jak i immunopotencjalizacji) znajdzie zastosowanie kliniczne. Bardzo obiecujące są jednak ostatnio uzyskane wyniki przedłużenia przeżycia przeszczepów serca u szczurów, u których bodziec warunkowy częściowo zastępował podawanie cyklosporyny A — najefektywniejszego obecnie leku immunosupresyjnego (Grochowicz i in. 1991). Wydaje się więc, że połączony efekt behawioralnej i farmakologicznej terapii pozwoli w przyszłości na obniżenie zwykle toksycznych dawek leków immunosupresyjnych stosowanych w transplantologii klinicznej czy chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym.

Mechanizmy behawioralnego warunkowania zmian reaktywności immunologicznej na poziomie molekularnym, komórkowym i układowym nie są dotychczas poznane. Zgodnie z klasycznymi założeniami Pawłowa przyjmuje się, że utrwalenie asocjacji bodźców bezwarunkowych i warunkowych zachodzi w mózgu. Ostatnio wysunięto jednak koncepcję, według której proces ten mógłby zachodzić również w układzie immunologicznym (Grossman i in. 1992). Poszczególne komórki lub grupy komórek układu odpornościowego, dzięki fenotypowej i funkcjonalnej adaptacji, byłyby zdolne „przechowywać” informacje dostarczone zarówno bezpośrednio przez antygen, jak i przekazywane równocześnie z OUN za pomocą neuropeptydów i unerwienia wegetatywnego. Istnieje praktyczna możliwość sprawdzenia tej koncepcji drogą przeniesienia syngenicznych limfocytów od dawców z uwarunkowaną reaktywnością do odpowiednio przygotowanych biorców. Badania te mogą mieć bardzo istotne znaczenie dla zrozumienia właściwych powiązań i oddziaływań układów neuroendokrynnego i odpornościowego.

## THE INTEGRITY OF THE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS

### Summary

This review has attempted to summarize briefly the evidence that a bidirectional communication exists between the neuroendocrine and immune systems, which allows them to act in a coordinated manner. Hence the immune system is part of an integrated network of regulatory mechanisms which perform homeostatic functions.

Traditionally, the brain has been considered an „immunologically privileged” site. However, CNS injury or certain pathological conditions (infections or autoimmune and neoplastic disorders) may alter the blood-brain barrier, thus making it possible for the activated T cells to gain access to the brain, and for microflora to assure the functions of antigen presenting cells.

A potential immunoregulatory pathway originates in the sympathetic innervation of lymphoid tissue, with a subsequent release of neurotransmitters. Biologically active neuropeptides can influence the immune system, whereas immunologically active cytokines are likely to affect neuroendocrine functions, either directly or by acting on the

hypothalamus. Following antigen stimulation, cells of the immune system can synthesize neuropeptides. Interleukin 1, a pleiotropic cytokine produced predominantly by activated macrophages is a potent inducer of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The pituitary gland secretes both immunostimulatory (growth hormone, prolactin) and immunosuppressive (ACTH, endogenous opioids) neuropeptides, thus having the capacity to regulate immune responses.

Moreover, some behavioral factors, stress and classic Pavlovian conditioning can profoundly influence the immune reactivity; conversely, the immunological state of the organism may have some effect on behaviour.

#### LITERATURA

- Ackerman K. D., Felten S. Y., Bellinger D. L., Felten D. L., 1987. *Noradrenergic sympathetic innervation of spleen and lymph nodes to specific cellular compartments*. Prog. Immunol., 6, 588–600.
- Alito A. E., Carlomagno M. A., Cardinali D. P., Brown N., 1985. *Effect of regional sympathetic denervation on local immune reactions*. Fed. Proc., 44, 564–566.
- Backlund E. O., Granberg P. O., Hamberger B., Gedvall G., Seiger A., Olson L., 1985. *Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials*. J. Neurosurg., 62, 169–173.
- Berczi I., 1988. *The influence of pituitary hormones and neurotransmitters on the immune system*. J. Immunol. Immunopharmacol., 8, 186–194.
- Berczi I., 1989. *Immunoregulation by neuroendocrine factors*. Dev. Comp. Immunol. 13, 329–341.
- Besedovsky H. O., del Rey A. E., Sorkin E., 1985. *Immune-neuroendocrine interactions*. J. Immunol., 135, 750–754.
- Blalock J. E., 1989. *A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine system*. Physiol. Rev., 69, 1–27.
- Brittain R. W., Wiener N. I., 1985. *Neural and Pavlovian influence on immunity*. Pav. J. Biol. Sci., 20, 181–194.
- Bullock K., Moore R. Y., 1981. *Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat*. Am. J. Anat., 162, 157–166.
- Cohen S., Williamson G. M., 1991. *Stress and infectious disease in humans*. Psychol. Bull., 109, 5–24.
- Coussons M. E., Dykstra L. A., Lysle D. T., 1992. *Pavlovian conditioning of morphine-induced alterations of immune status*. J. Neuroimmunol., 39, 219–230.
- Cross R. J., Markesbery W. R., Brooks W. H., Roszman T. L., 1980. *Hypothalamic-immune interactions*. I. The acute effect of anterior hypothalamic lesions on the immune response. Brain Res., 196, 79–87.
- Dantzer R., Kelley K. W., 1989. *Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system*. Life Sci., 44, 1995–2008.
- DeGiorgi L., Altomare D., 1992. *Modification of the immune system following mental and physical stress*. Bull. Inst. Pasteur, 90, 99–107.
- Fabris N., 1992. *Immune system and aging: neuroimmunological implications*. Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 5, 93–102.
- Fabry Z., Waldschmidt M. M., Hendrickson D., Keiner J., Love-Homan L., Takei F., Hart M. N., 1992. *Adhesion molecules in murine brain microvascular endothelial cells: expression and regulation of ICAM-1 and Lgp 55*. J. Neuroimmunol., 36, 1–11.
- Falus A., Rakasz E., Biro J., 1993. *Neuroendocrine immunology — regulatory interactions of inflammatory cytokines and hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. The Immunologist, 1, 40–42.

- Felten D. L., Felten S. Y., Bellinger D. L., Carlson S. L., Ackerman K. D., Madden K. S., Olschowka J. A., Livnat S., 1987. *Noradrenergic neural interactions with the immune system: structure and function*. Immunol. Rev., 100, 225–260.
- Felten D. L., Felten S. Y., Carlson S. L., Olschowka J. A., Livnat S., 1985. *Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue*. J. Immunol., 135, 755–765.
- Fischer E. G., 1988. *Opioid peptides modulate immune functions. A review*. Immunopharmacol. Immunotoxicol., 10, 265–326.
- Fontana A., Fierz W., Wekerle H., 1984. *Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T-cell lines*. Nature (London), 307, 273–276.
- Gala R. R., 1991. *Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 198, 513–527.
- Gordon L. B., Knopf P. M., Cserr H. F., 1992. *Ovalbumin is more immunogenic when introduced into brain or cerebrospinal fluid than into extracerebral sites*. J. Neuroimmunol., 40, 81–88.
- Grochowicz P., Schedlowski M., Hausband A. J., King M. G., Hibberd A. D., Bowen K. M., 1991. *Heart allograft survival prolonged by behavioral conditioning*. Brain Behav. Immun., 5, 349–356.
- Grossman Z., Herberman R. B., Livnat S., 1992. *Neural modulation of immunity: conditioning phenomena and the adaptability of lymphoid cells*. Int. J. Neurosci., 64, 275–290.
- Hadden J. W., 1992. *Thymic endocrinology*. Int. J. Immunopharmacol., 14, 345–352.
- Hayes G. M., Woodroffe M. N., Cuzner M. L., 1987. *Microglia are the major cell type expressing MHC class II in human white matter*. J. Neurol. Sci., 80, 25–37.
- Hickey W. F., Hsu B. L., Kimura H., 1991. *T-lymphocyte entry into the central nervous system*. J. Neurosci. Res., 28, 254–260.
- Hickey W. F., Kimura H., 1987. *Graft-vs.-host disease elicits expression of class I and class II histocompatibility antigens and the presence of scattered T lymphocytes in rat central nervous system*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2082–2086.
- Janković B. D., 1987. *Neuroimmune interactions: experimental and clinical strategies*. Immunol. Lett., 16, 341–354.
- Kennedy S., Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R., 1989. *Neuroimmunology of normal human behavior*. [W:] E. J. Goetzel, N.H. Spector (red.), Neuroimmune networks: Physiology and Diseases, Alan R. Liss, New York, 215–218.
- Kordon C., Bihoreau C., 1989. *Integrated communication between the nervous, endocrine and immune system*. Hormone Res., 31, 100–104.
- Krynicky M., 1991. *Wpływ neuropeptydów centralnego i obwodowego układu nerwowego na czynność układu odpornościowego*. Immunol. Pol., 16, 213–228.
- Madrazo I., Drucker-Cokin R., Diaz V., Martinez-Mata J., Torres C., Becerrii J. J., 1987. *Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudal nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease*. N. Eng. J. Med., 316, 831–834.
- Maśliński W., Grąbczewska E., Laskowska-Bożek H., Ryżewski J., 1987. *Expression of muscarinic cholinergic receptors during T cell maturation in the thymus*. Eur. J. Immunol., 17, 1059–1063.
- Medawar P. B., 1948. *Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye*. Brit. J. Exptl. Pathol., 29, 58–69.
- Michael S. D., Chapman J. C., 1990. *The influence of the endocrine system on the immune system*. Reprod. Immunol. Immunol. Allergy N. Amer., 10, 215–233.
- Monjan A. A., 1981. *Stress and immunologic competence: studies in animals*. [W:] R. Ader (red.), Psychoneuroimmunology, Academic Press, New York, 185–228.
- Monjan A. A., Collector M. I., 1976. *Stress induced modulation of the immune response*. Science, 196, 307–308.
- Nagy E., Berczi I., 1978. *Immunodeficiency in hypophysectomized rats*. Acta Endocrinol., 89, 530–537.

- O'Leary A., 1990. *Stress, emotion, and human immune function*. Psychol. Bull. 108: 363-382.
- Old L. J., 1987. Tumor necrosis factor: polypeptide mediator network. Nature (London), 326, 330-331.
- Platanias L. C., Vogelzang N. J., 1990. *Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects*. Amer. J. Med., 89, 621-629.
- Plaut M., 1987. *Lymphocyte hormone receptors*. Ann. Rev. Immunol., 5, 261-269.
- Rabin B. S., Cohen S., Ganguli R., Lysle D. T., Cunnick J. E., 1989. *Bidirectional interaction between the central nervous system and the immune system*. CRC Crit. Rev. Immunol., 9, 279-310.
- Santos T. Q., Valdimarsson H., 1982. *T-dependent antigens are more immunogenic in the subarachnoid space than in other sites*. J. Neuroimmunol., 2, 215-222.
- Sethna M. P., Lampson L. A., 1991. *Immune modulation within the brain: recruitment of inflammatory cells and increased major histocompatibility antigen expression following intracerebral injection of interferon- $\gamma$* . J. Neuroimmunol., 34, 121-132.
- Singh U., 1985. *Lymphopoiesis in the nude fetal thymus following sympathectomy*. Cell. Immunol., 93, 222-228.
- Smith T. W., De Girolami U., Hickey W. F., 1992. *Neuropathology of immunosuppression*. Brain Pathol., 2, 183-194.
- Spangelo B. L., MacLeod R. M., Isakson P. C., 1990. *Production of interleukin-6 by anterior pituitary cell in vitro*. Endocrinology, 126, 582-586.
- Springer T. A., 1990. *Adhesion receptors of the immune system*. Nature (London), 346, 425-434.
- Stefano G. B., 1989. *Role of opioid neuropeptides in immunoregulation*. Prog. Neurobiol., 33, 149-159.
- Streilein J. W., Wilbanks G. A., Cousins S. W., 1992. *Immunoregulatory mechanisms of the eye*. J. Neuroimmunol., 39, 185-200.
- Sundar S. K., Becker K. J., Cierpial M. A., Carpenter M. D., Rankin L. A., Fleener S. L., Ritchie J. C., Simson P. E., Weiss J. M., 1989. *Intracerebroventricular infusion of interleukin 1 rapidly decreases peripheral cellular immune responses*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 6398-6402.
- Thomas W. E., 1992. *Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions*. Brain Res. Rev., 17, 61-74.
- Weiss J. M., Sundar S. K., Becker K. J., 1989. *Stress-induced immunosuppression and immunoenhancement: cellular immune changes and mechanisms*. [W:] E. J. Goetzl, N. H. Spector (red.), Neuroimmune Networks: Physiology and Diseases. Alan R. Liss, New York, 193-206.