

Prolínání neurologie a imunologie

*Tradiční imunologie se v zásadě zaměřuje na molekulární mechanismy, jimiž buňky hematopoetického původu zabezpečují vrozenou a adaptivní imunitní obranu. V současné době však řada prací ukazuje, že toto úzké vnímání je nutné opustit, protože velmi důležitou roli hraje také přímá neuronální komunikace. Nedávno publikovaný přehled v časopise *Journal of Immunology*¹ sumarizuje dosud známá fakta a popisuje nejdůležitější neuronální dráhy ovlivňující imunitu.*

Klíčovým poznatkem, který mění úhel pohledu na imunitní systém, je potvrzení neuronů jako zcela integrálních součástí imunitního systému. Jednotlivé experimentální i klinické práce postupně skládají mozaiku, ve které činnost imunitních buněk hematopoetického původu přímo ovlivňují neurony a neuronální reflexní oblouky. Podstatou těchto tzv. „imunitních reflexů“ je právě obje­vované propojení nervového a imunitního systému na obou koncích reflexního oblouku.

Senzorické neurony lokalizované v místě imunitní reakce dokáží podobně jako makrofágy a jiné fagocyty přímo interagovat s mediátory zánětlivého procesu. Tato interakce spouští senzori­ký akční potenciál, který je v rámci milisekund po detekci zánětlivé reakce přenášen do CNS, kde po zpracování vystupuje eferentními drahami v blízkosti imunitních efektorů. Celé řízení je tak o mnoho řádů rychlejší než obvyklé „humorální“ řízení imunitních buněk. V současné době již známe několik molekulárních mechanismů, jejichž prostřednictvím je možná neuronální kontrola produkce cytokinů, chemotaxe, prezentace antigenů, specializace multipotentních buněk a dalších základních aspektů imunity.

Zánětlivý reflex

Prvním (zatím nejlépe) poznaným propojením nervového a imunitního systému je tzv. zánětlivý reflex. V experimentech na potkanech bylo pozorováno, že intraperitoneální podání IL-1 vyvolá u normálních zvířat horečku. Pokud se však IL-1 podá potkanům po přerušení nervus vagus (vagtomie), k horečce nedojde. Podobné děje byly pozorovány i po podání některých jiných cytokinů. To poskytlo jasný důkaz, že ve zprostředkování této reakce jsou zapojeny senzori­ké signály přenášené nervus vagus.

Další práce sledující tento jev ukázaly, že specifická stimulace nervus vagus ovlivňuje přímo tvorbu cytokinů ve slezině. Výkonná eferentní dráha tohoto reflexu je na molekulární úrovni popsána u plexus splenicus. Tato adrenergní inervace sleziny vede po aktivaci k uvolnění noradrenalinu v blízkosti slezinných lymfocytů. Tyto lymfocyty pod adrenergní kontrolou pak exprimují cholin-acetyltransferázu, klíčový (rychlost limitující) enzym tvorby acetylcholinu. Acetylcholin vytvořený po adrenergním signálu vede k inhibici uvolňování cytokinů slezinnými makrofágy a podporuje jejich posun k fenotypu M2, s převážně protizánětlivým a tkáňe chránícím účinkem. Přenos signálu v makrofázích je zprostředkována alfa-7 nikotinovým receptorem ($\alpha 7nAChR$), který inhibuje nukleární translokaci NF κ B, aktivuje dráhu JAK2/STAT3, stabilizuje mitochondriální membrány a snižuje celkovou aktivitu inflamazomu. Signály zaznamenané nervus vagus tak tímto způsobem ovlivňují tvorbu cytokinů mak-

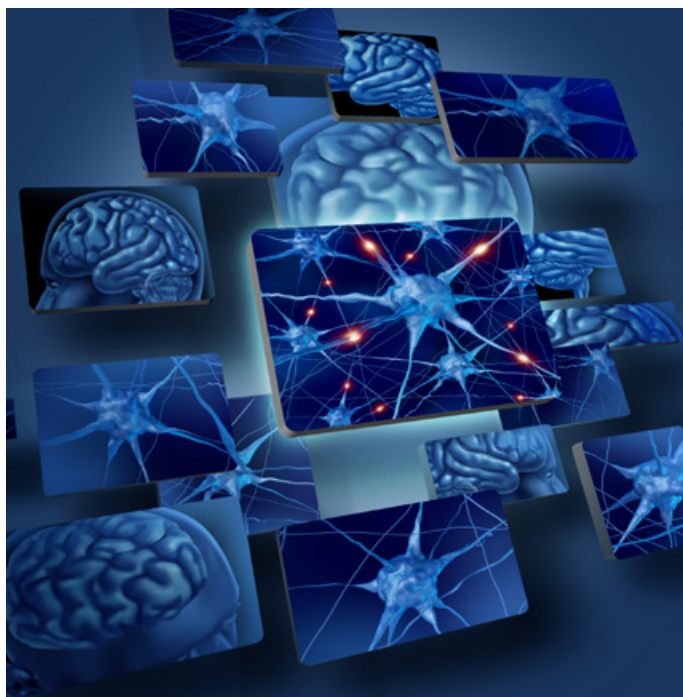
rofágy sleziny, které např. v průběhu akutní endotoxemie odpovídají za tvorbu až 90 % uvolňovaného TNF a IL-1.

V následujících pracích selektivní nervová stimulace nervus vagus a aktivace zánětlivého reflexu vedla k blokování imunitní a zánětlivé odpovědi při endotoxemii, kolagenem vyvolané artritidě, hemoragickém šoku nebo autoimunitní myokarditidě, kolitidě a ileu. Jak ukazuje první provedené humánní klinická studie, tento reflex může skutečně najít uplatnění i v klinické praxi: aktivace zánětlivého reflexu v nervus vagus implantabilním elektrickým stimulačním zařízením vedla u pacientů s revmatoidní artritidou k významné redukci tvorby cytokinů a k významnému terapeutickému benefitu.

Slezinné reflexní okruhy a ovlivnění tvorby protilátek

Lymfocyty a monocyty exprimují na svém povrchu řadu alfa- a beta2-adrenergních receptorů. Vazba noradrenalinu na tyto receptory významně ovlivňuje jejich migraci a zacílení, proliferaci i samotné imunitní funkce. Samotný efekt noradrenalinu na produkci protilátek přitom není jednoznačný – za určitých okolností je může snižovat i zvyšovat. Výrazně ji určuje zralost daných buněk: v časných stadiích vývoje noradrenalin tvorbu protilátek spíše zvyšuje, u zralějších naopak spíše snižuje. Adrenergní modulace tvorby protilátek je přitom zprostředkována beta-2 adrenergními receptory.

Například v průběhu pneumokokové infekce bylo pozorováno, že právě adrenergní neurotransmitterová stimulace ve slezině je klíčovým krokem pro efektivní tvorbu protilátek B-buňkami. Antigen prezentující buňky, jako neutrofilové, monocyty a dendritické buňky, vychytávají a transportují bakterii do sleziny, kde aktivují rezidentní antigen-specifické B-buňky. Tyto buňky pak putují podél slezinné adrenergní inervace, kde po působení noradrenalinu začínají uvolňovat intenzivně protilátky



do krve. Chemická ablace adrenergní inervace sleziny titr protilátek výrazně snižuje.

Adrenergní inervace sleziny prostřednictvím cholin-acetyltransferázy exprimujících T-buněk ovlivňuje také tvorbu acetylcholinu ve slezině, a tím také potlačuje tvorbu cytokinů slezinnými makrofágy, které jsou pod kontrolou zánětového reflexu. Ablace tohoto nervstva však také vede k zrušení inhibičního účinku nikotinu na produkci cytokinů, což poukazuje na skutečnost, že do tohoto procesu je zapojená i cholinergní inervace. Její samotná stimulace pak vede také k akumulaci antigen-specifických B-buněk v okrajových částech sleziny. Celkový účinek této inervace je tedy velmi komplexní a zatím ho nelze jednoduše popsat přisouzením jednoznačných rolí adrenergní/cholingergní inervace.

Nejlépe poznaným propojením nervového a imunitního systému je tzv. zánětvý reflex. V experimentech na potkanech bylo pozorováno, že intraperitoneální podání IL-1 vyvolá u normálních zvířat horečku. Pokud se však IL-1 podá potkanům po přerušení nervus vagus (vagotomie), k horečce nedojde.

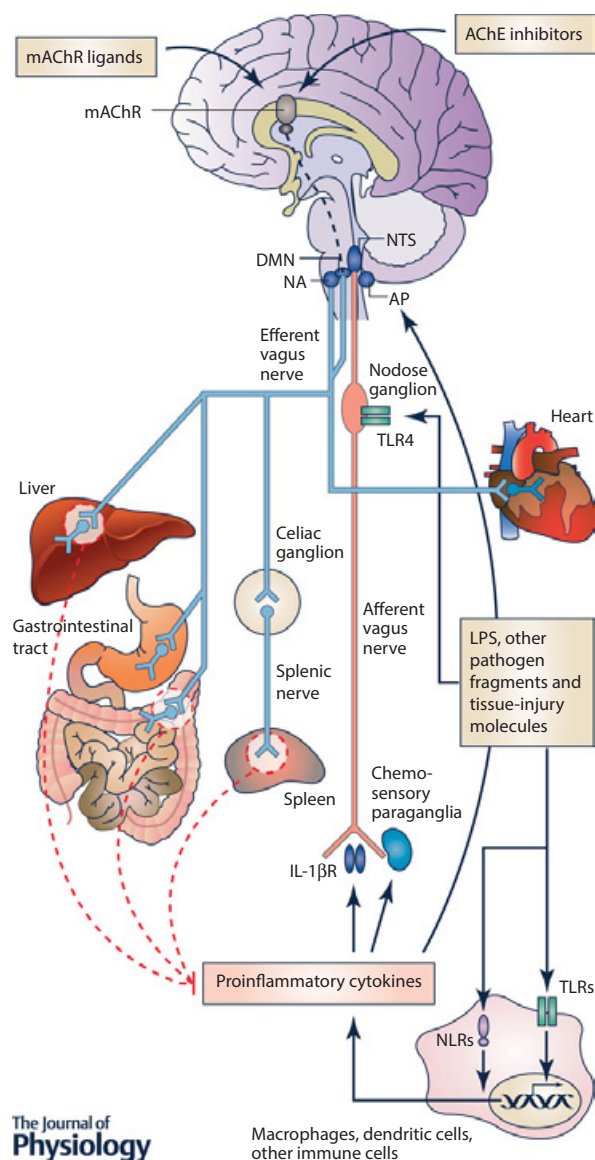
Reflexy nervus vagus a dřeň nadledvinek

V další práci byl popsán diskrétní imunoregulační nervový reflex, který prostřednictvím cholingergních a dopaminergních neuronů ovlivňuje dřeň nadledvinek. V experimentech na zvířatech elektrická stimulace sedacího nervu vysílá signály do mozkového kmene, z něhož prostřednictvím nervus vagus odchází signály do nadledvinek. Zde dochází k zvýšenému uvolňování dopaminu, který dále prostřednictvím D1 receptorů potlačuje systémovou zánětlivou odpověď a zvyšuje míru přežívání u zvířat se sepsí nebo míru zánětlivé odpovědi u jiných zánětlivých modelů. Farmakologická nebo chirurgická blokáda nervus vagus přitom účinek této stimulace blokuje, takže o této neuronové cestě přenosu nelze mít pochyb.

Střevní nervové reflexy

V gastrointestinálním traktu, který je kontinuálně vystaven alimentárním antigenům a různým mikrobiálním produktům, musí probíhat velmi přesná kontrola aktivity makrofágů, aby se předešlo chronické zánětlivé reakci a poškození tkání. Několik posledních studií přineslo velmi překvapující zjištění o tom, jak enterální neurony reflexivně modulují funkční fenotypy intestinálních makrofágů. Opět je zde zapojen nervus vagus, jehož elektrická stimulace oslabuje zánětlivou odpověď ve střevu. Anterográdní sledování nervus vagus odhalilo hustou síť cholinergní inervace zachytávající množství makrofágů střevní svalové vrstvy. Uvolněný acetylcholin prostřednictvím alfa-7-nikotinových receptorů potlačuje jejich zánětlivou odpověď.

Nejnovější studie pak odhalily ve střevu zcela nový reflexní mechanismus, který je aktivován střevním mikrobiomem a vede makrofágy k posunu směrem k tkáňové protekci. Střevní makrofágy vykazují vzhledem k lokalizaci v



Obr 1: Funkční anatomie zánětového reflexu

jednotlivých vrstvách střevní stěny značnou variabilitu v buněčné dynamice, morfologických charakteristikách i funkčních fenotypech. Makrofágy blíže střevní sliznice (v lmina propria) vykazují spíše prozánětlivý M1 fenotyp, zatímco hlouběji uložené muskulární spíše ochranný M2 fenotyp. Luminální bakteriální infekce vede k aktivaci adrenergních neuronů inervujících střevu. Noradrenalin uvolněný těmito neurony vyvolává prostřednictvím beta-2 adrenergních receptorů zvýšení populace ochranných M2 makrofágů. Elektronová mikroskopie a imunitní barvení dokonce naznačují, že tyto makrofágy vytvářejí přímé synapse s enterickými neurony. Bakteriální antigen ve střevním lumenu tak dokáže prostřednictvím adrenergního nervového okruhu spustit v makrofázích střevní *tunica muscularis* program ochraňující tkáň.

Senzorické reflexy mezi axony

S nociceptory neuronů dokáží interagovat vícenásobně bakteriální peptidy. Pro hyperalgezií vyvolanou bakteriální infekcí není potřebná přímá aktivace imunitní odpovědi. Lipopolysacharid (LPS) gram nega-

V experimentálních modelech karcinomu prostaty adrenergní inervace podporovala uvolňováním noradrenalinu a aktivací adrenergních receptorů beta-2 a beta-3 rozvoj a šíření nádorů. Podobné účinky byly pozorovány také u cholinergního nervstva – uvolňování acetylcholinu aktivovalo stromální muskarinový receptor typu 1 a podporovalo metastázování do vzdálených lymfatických uzlin.

tivních bakterií dokáže např. vyvolávat hyperalgezií přímou aktivací TRPA 1 nociceptorů. Na senzorych neuronech jsou exprimovány také receptory rozeznávající receptory (PRR), včetně TLR4 a CD14, které jsou jinak charakteristické pro imunitní buňky a rozpoznávají řadu dalších antigenů. Aktivované nociceptní neurony uvolňují různé neuropeptidy, jako např. galanin, somatostatin, peptid související s kalcitoninovým genem (CGRP), jež přímo inhibují aktivaci imunitní odpovědi v místě infekci. Naopak ablace nociceptorů zvyšuje influx imunitních buněk a lymfadenopatii.

Nociceptivní reflexy v plicích

Hustou sítí senzorych neuronů s nociceptivní funkcí jsou inervované také plíce. Aktivace nociceptorů posiluje uvolňování řady neuropeptidů, jako např. substance P. Tyto mediátory zvyšují cévní propustnost, vyvolávají vazodilataci a aktivují buňky vrozené nebo získané imunity. Řada mediátorů alergické zánětlivé reakce aktivuje plicní nociceptory, které pak zpětnou vazbou modulují probíhající zánět. Např. aktivovanými buňkami uvolněný IL-5 vyvolává uvolnění vazoaktivního peptidu (VIP) z nociceptorů. Ten následně aktivuje CD4+ buňky k tvorbě IL-5, IL-13 a dalších cytokinů, čímž se zesiluje plicní zánětlivá odezva. „Utišení“ nociceptce genetickou nebo chemickou ablací opět významně blokuje tvorbu cytokinů a urychluje ukončení alergického plicního zánětu. Opět se tu nabízí velmi zajímavý potenciál pro nové terapeutické strategie.

Reflexní otvírání „vstupní brány“

Za normálních okolností je vstup bílkovin a buněk z krve do mozku přísně limitován mozkově-cévní bariérou. Nové poznatky však ukazují, že nervová činnost může specificky zprostředkovat přístup buněk do tohoto kompartmentu. V experimentu na myších se sledovala distribuce patogenních T-buněk specifických vůči myelinizovaným nervům. V průběhu experimentu docházelo ke specifické

kumulaci v oblasti páteřního obratle, který je v těsné blízkosti dorzálních ganglií inervace zadních – nejvíce namáhaných – končetin. Imunohistologické vyšetření prokázalo významně zvýšenou expresi CCL20, chemokinu důležitého pro akumulaci T-buněk. Pokud byly myši na zadních končetinách ochromeny, ke kumulaci docházelo ve vyšších obratlích, odpovídajících používaným předním končetinám. Podobné, avšak celkově inhibiční účinky měla také farmakologická adrenergní blokáda, což ukazuje, že právě nervová činnost je zdrojem zvýšené akumulace T-buněk.

Neurální reflexy a nádor

V experimentálních modelech karcinomu prostaty adrenergní inervace podporovala uvolňováním noradrenalinu a aktivací adrenergních receptorů beta-2 a beta-3 rozvoj a šíření nádorů. Podobné účinky byly pozorovány také u cholinergního nervstva – uvolňování acetylcholinu aktivovalo stromální muskarinový receptor typu 1 a podporovalo metastázování do vzdálených lymfatických uzlin. Aktuální pozorování u pacientů s karcinomem prostaty potvrzují preklinická pozorování a výrazně podporují kritickou roli neuronálních okruhů v rozvoji nádorů a metastáz. Vyšší neuronální hustota v okolí nádorů je spojována s agresivnějšími formami karcinomu prostaty; hustější adrenergní inervace je spojována s vyšším proliferativním indexem, kratší dobou rekurence a metastázováním, hustější cholinergní inervace souvisí s mimoprostatickým šířením.

Poznatky o této nervové regulaci pak poskytují zajímavou oporu nedávným epidemiologickým pozorováním, podle nichž podávání beta-blokátorů (kvůli vysokému krevnímu tlaku) může být u některých typů nádorů (melanom, karcinom prsu, plic, vaječnicků nebo prostaty) asociováno s lepším přežíváním pacientů, sníženým metastázováním či prodloužením doby bez příznaků onemocnění.

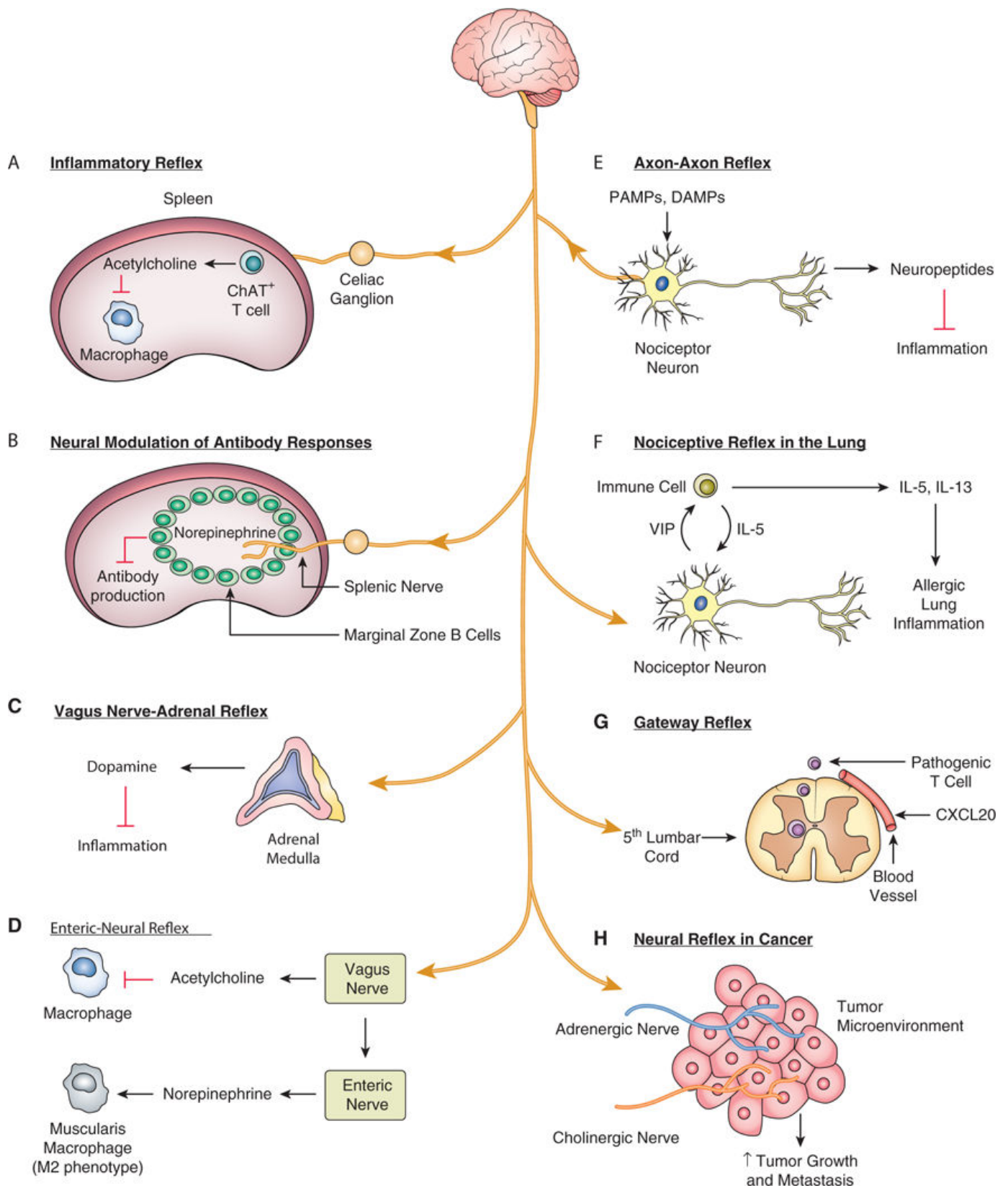
Závěr

Poznání, že reflexně aktivní neurony jsou funkční součástí imunitního systému, reprezentuje zcela nový pohled na funkčnost imunity. Imunitní buňky hematopoetického původu zde vstupují do přímé interakce s nervovým systémem. Imunitní podnět může být vnímán jak imunitními, tak nervovými buňkami a na druhé straně jsou oba systémy také systémy výkonnými či regulačními. Imunitní informace zpracovávají a šířené nervovými reflexními oblouky odhalují velmi těsné propojení imunitního systému a centrálního nervového systému (jehož regulační role zůstává zatím velkou neznámou). V širším kontextu pak poukazují na potřebu změny čistě mechanistického nahlížení na imunitní systém a potřebu mnohem širšího kontextuálního nahlížení s nezbytným neurologickým základem.

Literatura

1. Chavan SS, Tracey KJ. *Essential neuroscience in Immunology. J Immunol.* 2017;198(9):3389-3397.

PharmDr. Vladimír Végh, Edukafarm, Praha



Imunita a nervové reflexní oblouky