

# Neuropeptidy, fyzická aktivita a funkce imunity



*Studie z oblasti psychologie, neurobiologie, fyziologie a imunologie ukázaly, že imunitní, nervový a endokrinní systémy jsou funkčně propojeny. Tato komunikace zřejmě hraje roli v patogenezi mnoha chorob, jako jsou onkologická a autoimunitní onemocnění. Imunitní systém je ovlivňován různými stresory (psychologickými a fyziologickými) včetně fyzické aktivity a může způsobit změny hladin neuropeptidů v centrálním nervovém systému (CNS) i v periferní krvi. Změny imunitních funkcí v reakci na fyzickou aktivitu jsou regulovány aktivací neuropeptidů. V tomto kontextu se jedná především o endogenní opioidy, serotonin, substanci P a vazomotorický intestinální peptid (VIP), neuroendokrinní hormony včetně růstového hormonu (GH), prolaktinu a adrenokortikotropinu (ACTH). Těmito souvislostmi se zabývá článek švédské autorky I. H. Jonsdottir, publikovaný v časopise Immunology and Cell Biology. O obsahu tohoto zajímavého článku informujeme v tomto referátu.*

## Imunitní systém a nervový systém: obousměrné spojení

Obousměrná komunikace mezi CNS a imunitním systémem je dlouho známa. První cesta komunikace CNS s periferií je neuroendokrinní tok přes hypothalamo-hypofyzární osu (HPA). Druhá cesta je skrze autonomní nervový systém (ANS) prostřednictvím přímého spojení nervových vláken s buňkami a orgány imunitního systému. Postgangliová sympatická nervová vlákna jsou široce distribuována v orgánech imunitního systému a je popsána role ANS v regulaci imunity. Dobře známá je také signalizace prostřednictvím katecholaminů přes  $\beta$ -adrenoreceptory, přítomné na řadě typů imunitních buněk, například NK buňkách (natural killers), jejichž cytotoxicita je ovlivňována katecholaminy.

Další monoamin, serotonin, je spojován se změnou nálady a antidepresivními účinky pozorovanými po fyzickém cvičení. Klinické údaje ukazují, že akutní fyzická aktivita může zvýšit syntézu serotoninu a svojí přítomností může modulovat imunitní systém prostřednictvím T lymfocytů, NK buněk nebo makrofágů. Serotonin zvyšuje cytotoxickou funkci NK buněk, reguluje produkci cytokinů v těchto buňkách a aktivuje T lymfocyty a makrofágy.

## Neuroendokrinní hormony

Do imunomodulačních mechanismů jsou zapojeny neuroendokrinní hormony pocházející z

hypothalamu a přední hypofýzy. Identifikace receptorů neuropeptidů a steroidů na imunitních buňkách ukázala zcela novou dimenzi endokrino-imunitní interakce. Hladiny ACTH, růstového hormonu (GH) a prolaktinu se při cvičení zvyšují a lymfocyty obsahují receptory těchto hormonů. Tyto hormony modulují imunitní buňky (například NK buňky, makrofágy, T a B lymfocyty) a stimulují jejich funkce při fyzické námaze. Mezi buňkami imunitního systému a neuroendokrinními hormony existuje multifaktoriální interakce a existují i důkazy o produkci neuroendokrinních hormonů (například TSH, GH, prolaktin, FSH, LH) samotnými imunitními buňkami, které tak mohou aktivovat centrální nervový systém (CNS) a ovlivňovat neuroendokrinní systém.

## Endogenní opioidní systém

Opioidní systém je za fyziologických podmínek „v klidu“, pokud není ovlivněn některým ze stresorů. V situaci stimulace stresem hrají opioidní peptidy důležitou roli jako neurotransmitery a neuromodulátory. Zdá se, že opioidní peptidy zasahují do regulace biologických funkcí kardiovaskulárního, respiračního a gastrointestinálního systému, funkcí ledvin, metabolismu, hormonální sekrece, reprodukčních funkcí a imunity.

## Endogenní opioidní peptidy

Existují tři „rodiny“ opioidních peptidů: endorfiny, enkefaliny a dynorphiny.

### Pro-opiomelanokortin (POMC)

Pro-opiomelanokortin (POMC) je prekurzor beta-endorfinu jediným prekurzorem opioidů, který obsahuje pouze ve své molekule jedinou sekvenci aminokyselin charakteristickou pro opioidy. Umístění nervových buněk obsahujících beta-endorfiny v CNS je omezeno na hypothalamus s řadou spojení do různých oblastí mozku a do nucleus tractus solitarius v mozkovém kmeni. Blízkost beta-endorfinových neuronů k mozkovým jádrům zapojeným do autonomní kontroly dává beta-endorfinu možnost ovlivňovat širokou škálu autonomních funkcí; beta-endorfin byl nalezen i v periferních tkáních, například v gastrointestinálním traktu. Imunitní buňky mohou produkovat PMOC a tím zasahovat i do kontroly bolesti.

### Pro-enkefalin

Tento prekurzor obsahuje sekvenci pro několik typů opioidních enkefalinů, které jsou distribuovány v celém CNS a jsou přítomny na všech úrovních nervové osy. Periferně se enkefaliny nacházejí v několika orgánech a systémech, jako je dřeň nadledvin, reprodukční tkáň, sympatická ganglia a gastrointestinální trakt. Enkefaliny mohou být produkovány imunitními buňkami a hrají důležitou regulační roli v imunitních reakcích.

### Prodynorfin

Prodynorfin je prekurzorem dynorfinů (hlavně dynorfinu A a B), které jsou široce distribuovány v celém CNS včetně amygdaly, několika hypothalamických jader, periaqueduktální šedé hmoty mozkové, jader traktu solitarius v mozku a hřbetního míšního rohu.

### Opioidní receptory

Opioidní peptidy působí po vazbě na membránové receptory. Existuje několik typů opioidních receptorů, ale tři nejznámější jsou  $\mu$ , delta a kappa. Všechny tyto typy receptorů jsou v různých částech CNS, ale i na periférii, byly i nalezeny na povrchu imunitních buněk.

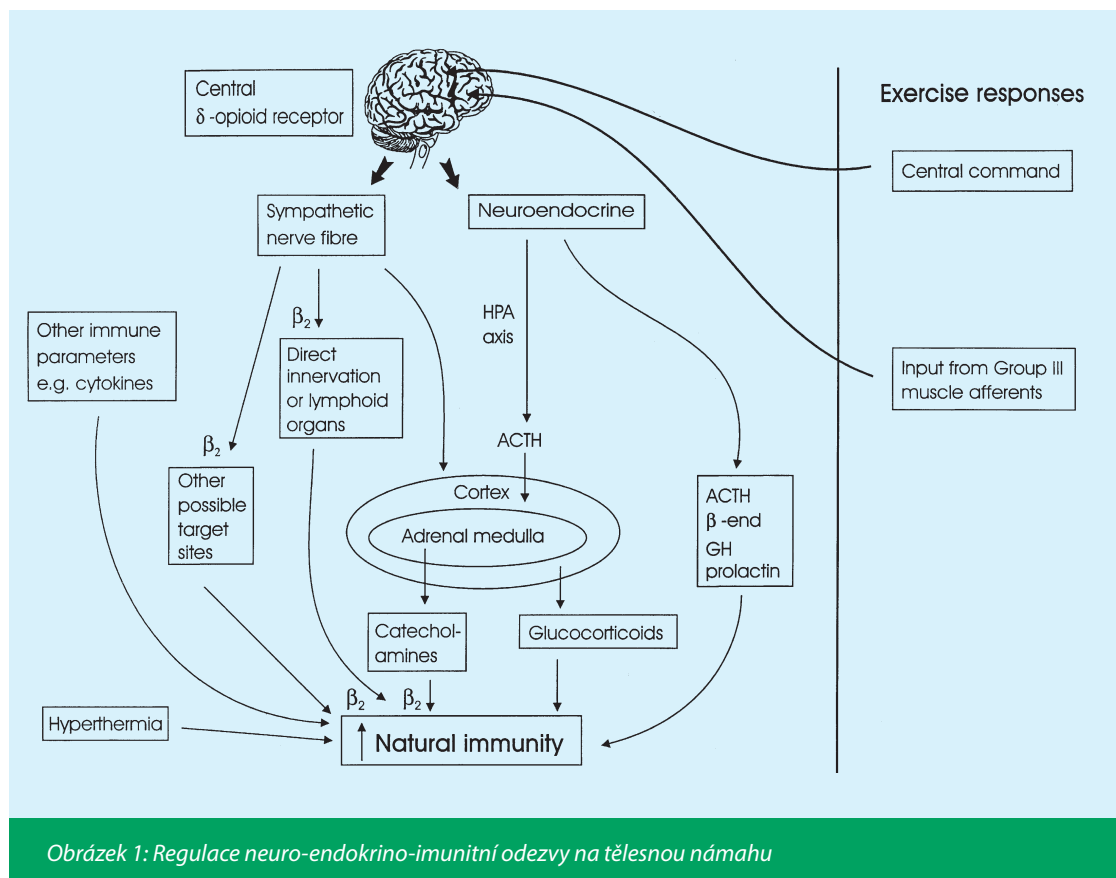
### Fyzická námaha a endogenní opioidní systémy

Endogenní opioidy mohou být aktivovány různými stresory včetně cvičení se širokou škálou biologických funkcí. Většina studií zabývajících se cvičením a plazmatickými hladinami endogenních opioidů pojednává o beta-endorfinu. Bylo prokázáno zvýšení plazmatické hladiny beta-endorfinu po fyzické aktivitě. Experimentálně bylo prokázáno, že dlouhodobé cvičení ovlivňuje dynorfinergní a enkefalinergní mechanismy v CNS, příslušné impulzy do mozku přicházejí následkem svalových kontrakcí.

### Opioidy a imunitní funkce

Opioidní peptidy, zejména beta-endorfin, zvyšují aktivitu NK buněk a produkci interferonu in vitro. Bylo prokázáno, že beta-endorfin moduluje funkci makrofágů, T a B lymfocytů. Účinky met-enkefalinu na imunitní funkce se zdají být pro nekonzistentní výsledky méně jasné.

Účinky dynorfinu na imunitu nebyly zatím příliš



Obrázek 1: Regulace neuro-endokrino-imunitní odezvy na tělesnou námahu

#### LITERATURA

1. Jonsdottir IH. Neuropeptides and their interaction with exercise and immune function. *Immunology and Cell Biology* 2000;78:562-70.



studovány. Zdá se, že tento opioid zvyšuje funkce makrofágů, proliferaci lymfocytů a produkci IL-2. Některé studie naznačují, že beta-endorfin je součástí regulační dráhy NK buněk vyvolané cvičením. Centrální endogenní opioidní systém je součástí regulační dráhy mezi CNS a imunitním systémem. Studie zabývající se vlivem akutní aktivace opioidního systému prokázala supresi NK buněk, zatímco chronická aktivace zřejmě zvyšuje aktivitu NK buněk; tento rozdíl může být způsoben i zapojením jiného typu opioidních receptorů. Nedávno bylo prokázáno, že centrální beta-opioidní receptor dokáže zprostředkovat zvýšení přirozené imunity pozorované po chronickém dobrovolném cvičení.

## Vazoaktivní intestinální peptid

Vazoaktivní intestinální peptid (VIP) je neu-

ropeptid s distribucí v CNS a neuronech gastrointestinálního traktu. Bylo prokázáno, že VIP ovlivňuje imunitní systém, ale mechanismy této modulační role nebyla dosud zcela objasněna. Svou roli v tomto mechanismu s vysokou pravděpodobností hrají lymfoidní orgány, na kterých byla nalezena nervová zakončení obsahující VIP. Kromě toho byly nalezeny receptory pro VIP na imunitních buňkách. Ukázalo se, že VIP snižuje migraci lymfocytů v lymfatické tkáni spojené se střevem, inhibuje produkci IL-2 v T lymfocytech, a ovlivňuje produkci protilátek. Je jedním z neuropeptidů, které mohou být produkovány imunitními buňkami a které během fyzické námahy mohou ovlivňovat imunitní funkce.

## Substance P

Substance P je neuropeptid ze skupiny takzvaných tachykininů, zapojený do komu-

nikace mezi nervovým a imunitním systémem. Tato látka je přítomna ve specifických neuronech mozku a neuronech enterického autonomního systému. Hladiny substance P v oběhu jsou po cvičení zvýšeny a ukázalo se, že tato substance moduluje imunitní systém prostřednictvím zvýšené proliferace T lymfocytů, zvýšené syntézy imunoglobulinu B lymfocyty a zvýšenou produkcí cytokinů v monocytech. Substance P patří také k neuropeptidům, produkovánými buňkami imunitního systému, především buňkami aktivními v regulaci zánětlivého procesu, jako jsou makrofágy a eozinofily.

## Neuropeptid Y a další neuropeptidy

Neuropeptid Y (NPY) je neurotransmitter přítomný společně s noradrenalinem v perivaskulárních sympatických nervových zakončeních a je mediátorem sympato-adrenomedulárního systému. Jeho hladiny se zvyšují během fyzické aktivity a je schopen modulovat různé imunitní funkce, je produkován také různými imunitními buňkami, například lymfocyty, monocyty a makrofágy. NPY interaguje s autonomním nervovým systémem a osou hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Podávání NPY zpočátku způsobuje imunosupresi, po které následuje stimulace granulocytů a NK buněk.

Ukázalo se také, že NPY je schopen modulovat funkci T lymfocytů, produkci peptidu souvisejícího s genem kalcitoninu (CGRP) a je schopen zvýšit produkci IL-4 a inhibovat produkci IFN- $\gamma$  z T lymfocytů. K dalším neuropeptidům, které mají schopnost ovlivňovat imunitní funkci, patří například neurotensin a bombesin; i tyto látky mohou přispívat k regulaci imunity při fyzickém zatížení.

## Závěr

Produkce neuropeptidů, neuroendokrinních hormonů hypofýzy a monoaminů jako je serotonin, je ovlivňována fyzickým cvičením a bylo prokázáno, že tyto látky ovlivňují imunitní funkce. Dosavadní studie ukazují, že periferní i centrální opioidní systémy hrají významnou roli v modulaci odezvy imunitního systému na fyzickou námahu. K podrobnému objasnění všech mechanismů tohoto jevu a ke zmapování vztahů mezi neuropeptidy a modulací imunitních funkcí vyvolaných cvičením je zapotřebí dalších detailních studií.

## KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

# Neuropeptidy, fyzická aktivita a funkce imunity

Kromě složení stravy bohaté na imunomodulační látky a technik k odbourání stresu, jako je například meditace, patří pravidelná pohybová aktivita k faktorům významně posilujícím imunitu. Je známo, že chronický stres a deprese navozují neschopnost příjemného prožitku, tedy stav „blbé“ nálady. Z praxe víme, že tento duševní stav je spojený mimo jiné s nechutí až odporem k pohybu. Postupné zařazování pohybu, který je žádoucí nejenom z hlediska posílení imunity, však může být pro mnoho jedinců spojeno se stresem, bolestí a s vyššími hladinami kortizolu, takže vzniká začarovaný kruh.

K překonání tohoto stavu lze využít přirozený adaptační nástroj, který se zformoval už při vývoji plodu a rané výchovy dítěte. Jedná se o schopnost jedince zvládnout nechuť až odpor k pohybu, spojený s bolestným zařazováním fyzických aktivit do denního režimu, „vypnutí“ kortikotropní osy, což vede k redukci hladiny kortizolu. Vypínání stresové odezvy brání pohybu zajišťuje glukokortikoidní receptor, tedy receptor citlivý na kortikoidy, který má při vysoké úrovni stresu a bolesti schopnost potlačit patologickou stresovou odezvu, která prohlubuje odpor a nechutí k pohybu. Součástí strategie na podporu potlačení stresové odezvy a hladiny kortizolu je ve sportovní praxi dostatečná suplementace vitamínem C, který současně působí proti oxidačnímu stresu.<sup>1</sup>

Dalším adaptačním mechanismem, který usnadňuje integraci pohybových aktivit do životního stylu, je noční uvolňování růstového hormonu (GH), podporující přizpůsobení organismu pohybové zátěži a tím i postupnou eliminaci nechuti k pohybu. Při něm dochází k adaptivnímu posílení a růstu kosterních svalů a k takové regeneraci pohybového aparátu, aby mohla být pohybová zátěž po relaxaci (odpočinku) opakována.

To usnadňuje žádoucí pravidelnost až zdravý „návyk“, dále spojený se zvýšením hladiny beta-endorfinů, které zodpovídají za psychický zvrát nechuti k pohybu v příjemný a vyžadovaný pohybový návyk. Odtud snad pochází slovní popis úspěšných klientů: „Bylo to v hlavě.“ Přirozenými faktory, stimulačními uvolňování GH, je kvalitní spánek s dostatečným podílem jeho hluboké fáze, a vhodná délka a intenzita pohybové zátěže. Uvolňování GH lze také podpořit například suplementací glutaminu, taurinu a argininu.<sup>2</sup> Večerní konzumace sacharidů naopak vede ke snížení hladiny GH.

Z článku vyplývá příznivý účinek pohybových aktivit na imunitu, mimo jiné podporovaný schopností jedince vypínat kortikotropní osu při počátečním osvojování návyku na pohyb uvolňováním adaptogenního růstového hormonu a beta-endorfinů jako příznivými reakcemi na pravidelnou fyzickou zátěž, která blokuje uvolňování kortizolu a imunosupresi. Tyto přirozené reakce indukované nejdříve postupným zvládnutím pohybu (tréninkem) až jeho úplnou integrací do životního stylu vedou k trvalé redukci hladiny imunosupresivního kortizolu, a tím posilují imunitu.

Tento článek, publikovaný před více než dvaceti lety, nás může inspirovat i k aktuálně zaměřeným úvahám: nepřispěl k pandemickému rozšíření infekce SARS-CoV-2 také globálně rozšířený sedavý životní styl populace spojený se stále menší schopností vyrovnávat se se stresem vyvolaným neustálým tlakem na takzvaný trvalý a neomezený ekonomický růst? Byl by to jen další důvod domnívat se, že takový růst s neadekvátními, tedy vyčerpávanými a neobnovujícími se zdroji (včetně lidské imunity), je trvale neudržitelný, protože snižuje odolnost populace vůči infekcím.

Ing. Ivan Mach, CSc.

### LITERATURA

1. Peters EM, Anderson R, Nieman DC, et al. Vitamin C supplementation attenuates the increases in circulating cortisol, adrenaline and anti-inflammatory polypeptides following ultramarathon running. *Int J Sports Med* 2001;22:537-43.
2. Chromiak JA, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. *Nutrition* 2002;18:657-661.



### Ing. Ivan Mach, CSc.

vystudoval Vysokou školu chemicko-technologickou v Praze. Jako vedoucí výzkumný a vývojový pracovník působil na špičkových pracovištích chemického a potravinářského průmyslu. Od sedmdesátých let se věnuje odborné sportovní a dietologické publicistice. Je autorem mnoha knih, článků a překladů. Působí jako lektor řady kurzů, je odborným garantem certifikovaných kurzů výživových poradců Nutris – první a nejstarší školy pro výživové poradce v ČR, kterou v roce 2004 založil. Přednášel na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, Masarykově univerzitě v Brně a pražské Vysoké škole tělesné výchovy a sportu Palestra. Je poradcem Lékařské komise Českého olympijského

výboru a je znám jako popularizátor fitness a zdravé výživy. Působí jako poradce pro výživu a životní styl, sportovní dietolog a manažer vrcholových sportovců. Pracoval jako produktový manažer a ředitel velké zahraniční společnosti vyrábějící nutriční doplňky. V roce 2008 založil profesní spolek Aliance výživových poradců ČR, kterou vedl jako prezident do roku 2019. Volné chvíle tráví sportováním (posilovna, kolo), chalupařením, bio pěstováním zeleniny a ovoce a rybolovem.