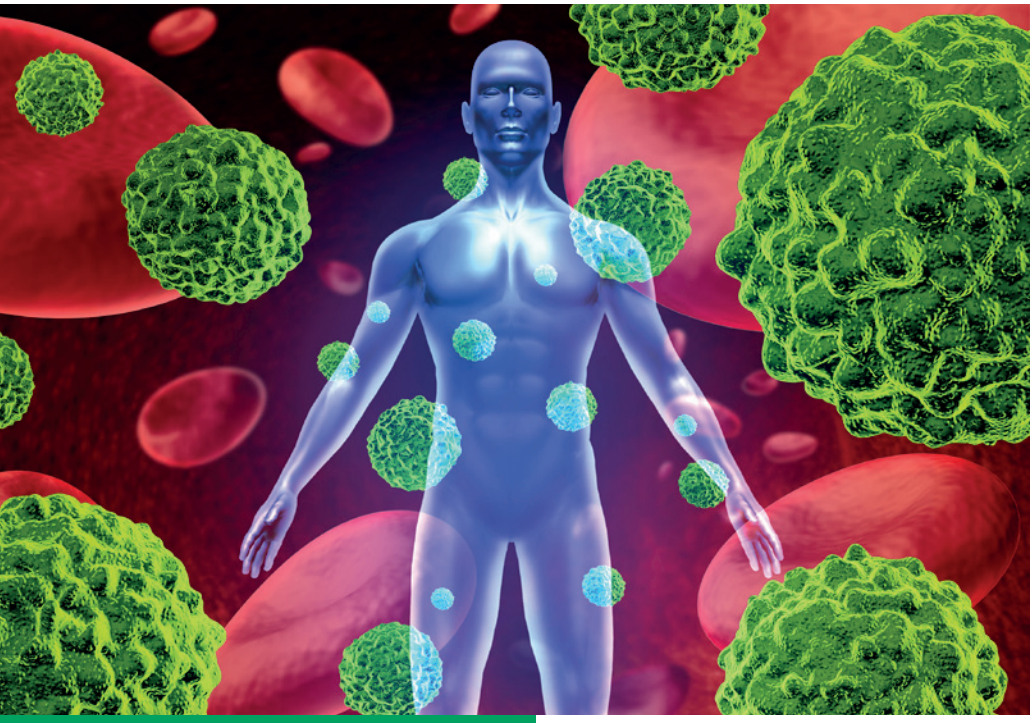
Negativní vliv chronického stresu na protivirovou imunitu



Z běžné zkušenosti je známo, že náchylnost k manifestním infekčních onemocnění, včetně virových, je ovlivněna celkovým stavem organismu, a že svou významnou roli hrají stresové situace, především dlouhodobé. Reakce na působení stresu se liší podle délky stresového podnětu. Za akutní stres se považuje podnět trvající řádově minuty až hodiny. Dochází k mobilizaci energetických rezerv a jsou aktivovány všechny systémy od kardiorespiračního po imunitní s jediným cílem: přežití a zvládnutí ohrožující situace. Naproti tomu dlouhodobý, chronický stres může trvat až roky, a jsou při něm aktivovány neurohumorální a další systémy odlišným způsobem, který může organismus poškozovat. V obdobích, kdy je psychika dlouhodobě zatížena stresujícím stavem, jako je kupříkladu úzkost, strach, deprese, jsme náchylnější k rozvinutí některé z infekčních chorob, například respirační virózy nebo manifestaci herpetické infekce. Reakce imunitního systému na kontakt s viry je tedy ovlivněna dlouhodobým stresem.

Protivirová imunita

Základní složkou vrozené protivirové imunity jsou interferony: interferon alfa (secernovaný makrofágy a buňkami, které jsou napadeny viry), a interferon beta (produkovaný fibroblasty a též buňkami napadenými viry). Interferon gama je součástí získané imunitní ody a je produkován Th1 lymfocyty. Další složkou je fagocytóza zajištěná makrofágy a dendritickými buňkami, které aktivují cytotoxické T lymfocyty. Důležitou složkou vrozené protivirové obrany jsou NK buňky, které ničí virem infikované buňky. Významným faktorem jsou protilátky – na sliznicích IgA, v tělních tekutinách IgM a IgG. Mechanismem působení imunoglobulinů je bránění splynutí povrchu virů a buněk (IgA) aglutinace virů (IgM), blokování vstupu virů do buněk, opsonizace virů pro fagocyty a zapojení komplementu, který je schopen virem napadené buňky usmrtit (IgG). Zmíněné cytotoxické lymfocyty (CD8+) na povrchu infikovaných buněk rozpoznávají virové peptidy (předkládané na HLA I. třídy), a následně tyto infikované buňky zabíjejí. V obraně proti některým virům hrají roli i Th lymfocyty (CD4+). Spíše tlumivou roli mají regulační lymfocyty (Treg). Procesy antivirové obrany ze strany T lymfocytů jsou zprostředkovány různými cytokiny, vedle uvedených interferonů například interleukinem (IL)-2, IL-12 a tumor necrosis faktorem (TNF) alfa. Pokud jde o obrannou reakci samotných virem napadených buněk, hrají v ní roli receptory označované RLR (Retinoid acid inducible gene-I-Like Receptors), které mají schopnost rozpoznat virovou RNA v cytoplazmě jako cizorodou a mohou vyvolat produkci antivirově působících cytokinů.[1]

Latentní virové infekce

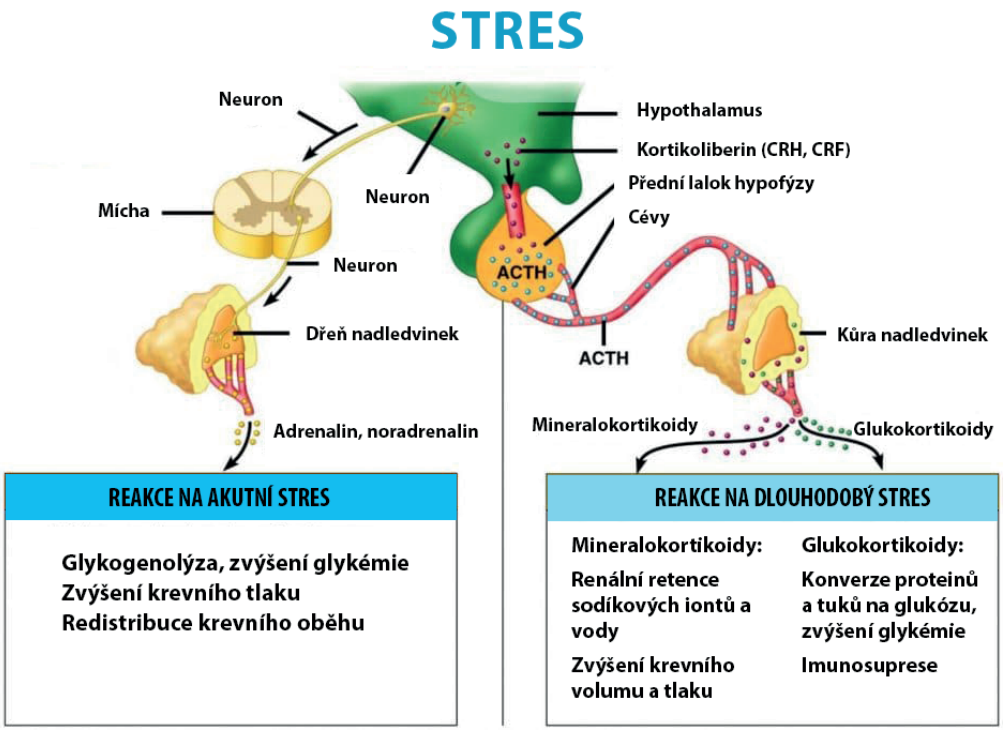
Velká část populace je nositelem trvalé latentní virové infekce. To má svůj význam v situacích dlouhodobého stresu, kdy kvůli oslabené imunitě může dojít k manifestaci těchto viróz. Běžně jsou v populaci přítomny infekce herpetickými viry skupiny herpes simplex (HSV-1 a HSV- 2), viry Epsteina-Barrové (EBV), cytomegaloviry (CMV) a viry varicella-zoster (VZV). Tyto viry mají schopnost trvale perzistovat v řadě typů buněk, například v nervových buňkách (HSV), v epitelových buňkách (VZV), fibroblastech a leukocytech (CMV). Jsou schopny se usadit i v imunitních buňkách, například HIV se usídlují v Th lymfocytech a makrofázích, viry EBV v B lymfocytech. Takto nitrobuněčně obsažené viry mohou u osob s oslabenou imunitou vést k destrukci tkání, spuštění imunopatologických procesů a dokonce a jsou schopny v některých případech vyvolat i nádorovou transformaci buněk.

Velká část populace je nositelem trvalé latentní virové infekce. To má svůj význam v situacích dlouhodobého stresu, kdy kvůli oslabené imunitě může dojít k manifestaci těchto viróz.

Uvedeme několik příkladů. Cytomegaloviry jsou schopny infikovat většinu typů buněk včetně leukocytů. Obranu proti nim zajišťují NK buňky, cytotoxické lymfocyty a protilátky. U osob s oslabenou imunitou mohou způsobit hepatitidu, bronchopneumonii, encefalitidu a retinitidu. EB viry je infikována už v dětství až 95 % populace, většinou asymptomaticky, případně pod obrazem infekční mononukleózy či lymfadenopatie nebo hepatopatie. Při selhání imunitní kon-

EDUKAFARM farmi news
ČASOPIS, KTERÝ SI VÁŽÍ VAŠICH ZNALOSTÍ. PRO ODBORNÍKY LÉKÁREN.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha



Obrázek 1: Schéma základních adaptačních procesů během akutního a dlouhodobého stresu

troly mohou EBV způsobit například hepatitidu. Obranu proti EBV zajišťují cytotoxické T lymfocyty, NK buňky a protilátky. Pokud jde o herpesviry, při poklesu imunity může probíhat závažně herpes zoster a infekce viry herpes simplex (HSV-1 a HSV-2). Tyto viry jsou usazeny v neuronech paravertebrálních ganglií senzitivních nervů, jimiž se přemisťují do místa lézí. Ani infekce viry neschopnými trvalé kolonizace například rhinoviry, způsobující běžně nemoci z nachlazení, nemusí být bezvýznamná. Rhinoviry vstupují do slizničních buněk a při oslabené imunitě mohou vyvolat (většinou vinou bakteriální superinfekce) otitidy, sinusitidy, bronchopneumonie. Dosavadní zkušenosti ukazují, že úplná eliminace virů z infikovaného organismu pravděpodobně není za současných možností možná, proto je důležité udržení imunitního systému v takovém stavu, aby infekce probíhala asymptomaticky.[1,2]

Vliv chronického stresu

Je empiricky známo i výzkumem potvrzeno, že dlouhodobý stres oslabuje obranyschopnost organismu; týká se to i protivirové imunity. Například jedna ze studií na toto téma, do které bylo zařazeno 276 dobrovolníků, zkoumala tento problém aktivace virové infekce v průběhu chronického stresu. Standardizovaným dotazníkem byla zjištěna u jednotlivých participantů míra jejich dlouhodobého stresu. Poté jim byl „naočkován" virus běžného nachlazení, byli několik dní sledováni a byl zaznamenán výskyt příznaků nachlazení. Studie ukázala, že výskyt a závažnost manifestního onemocnění respirační virózou pozitivně koreloval s mírou udávaného stresu, což znamená, že stres zvyšuje náchylnost organismu k onemocnění virovou infekcí.[3] Je to jen jeden z mnoha dokladů, že chronický stres nejen predisponuje k akvizici nové virové infekce, ale činí organismus vnímavější i k reaktivaci latentní virové infekce, která je už v organismu přítomna. Platí to i pro další latentní virové infekce. Zatímco u člověka běžně herpetické viry nemusí, pokud imunitní systém dobře funguje, způsobovat manifestní onemocnění, v situaci imunosuprese způsobené chronickým stresem se mohou u lidí s latentní herpetickou infekcí rozvinout klinicky závažné stavy. Dlouhodobý stres tedy inhibuje ty složky imunitního systému, které udržují viry v organismu pod kontrolou. Latentní infekce pak může přejít v klinicky závažný stav. Souvislost chronického stresu a suprese protivirové imunity je tedy potvrzena nejen empiricky, ale i vědeckým výzkumem. Jaké jsou ale mechanismy tohoto procesu imunosuprese, která oslabuje schopnost organismu bránit se vzniku klinicky manifestních viróz?

Mechanismy stresové modulace imunity

Jak bylo uvedeno, na protivirové imunitě se podílejí mimo jiné NK buňky (natural killers) a T cytotoxické lymfocyty. Oba tyto typy buněk jsou zaměřeny na ničení virem infikovaných (ale také nádorových) buněk. NK buňky jsou součástí vrozené imunity, jejich činnost je relativně rychlá, zatímco T cytotoxické lymfocyty jsou komponentou získané imunity a působí proti virem napadeným buňkám specifičtěji. Jak ukázal výzkum, právě tyto složky imunity jsou potlačovány v průběhu prolongovaného ho stresu, což vysvětluje, proč dlouhodobé stresové situace zvyšují riziko rozvoje onemocnění způsobených viry.[4] Podívejme se detailněji na mechanismy tohoto procesu imunosuprese v průběhu stresu. Vystavení organismu akutnímu stresu vede k zvýšené produkci glukokortikoidů (GC) a dalších

LITERATURA

1. Nouza K, Nouza M. Imunitní systém v prevenci a léčbě virových infekcí. Med Pro Praxi 2007;4:406–409.
2. Agarwal SK, Marshall Jr GD. Stress effects on imunity and its application to clinical imunology. Clinical and Experimental Allergy 2001;31: 25-31.
3. Cohen S, Frank E, Doyle WJ, et al. Type sof stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. Health Psychology 1998;17:214-223.
4. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced imine dysfunction: implication for health. Nature Reviews Immunology 2005;5:243-251.
5. Vitlic A,Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. Age (Dordr) 2014;36:9631.
6. Segerstrom SC, Miller GE (2004) Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol Bull 130(4):601–630.
7. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, et al. Current Directions in Stress and Human Immune Function. Curr Opin Psychol 2015;5:13–17.
8. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. J Psychosom Res 2001;53:873–876.
9. Pariante CM, Carpiniello B, Orru MG, et al. Chronic caregiving stress alters peripheral blood immune parameters: the role of age and severity of stress. Psychother Psychosom 1997;66:199–207.

stresových hormonů. Řada imunitních buněk včetně NK buněk a cytotoxických T lymfocytů má na svém povrchu receptory pro tyto hormony. Podle starších představ stres následkem zvýšené hladiny GC potlačuje imunitu. Ale realita není tak jednoduchá. Působení glukokortikoidů záleží na délce trvání podnětu, který vede ke zvýšení jejich produkce. Role GC v průběhu dlouhodobého působení stresoru (a dlouhodobě zvýšené hladiny) není ještě zcela objasněna. Přestože krátkodobý stres a vzestup GC vede k potlačení Th2 lymfocytů a jimi produkovaných cytokinů, dlouhodobý stres vede naopak k poklesu produkce Th1 cytokinů, které podorují buněčnou imunitu, zaměřenou proti virům. Naproti tomu se zvyšuje produkce Th2 cytokinů, důležitých pro humorální, protibakteriální imunitu. (Zvýšená produkce TH2 cytokinů přispívá také k tomu, že dlouhodobý stres zvyšuje výskyt exacerbací alergických onemocnění.) Dlouhotrvající stres tedy přispívá k tomu, že imunita reaguje oslabeně vůči virovým infekcím.[5]

Stresová odpověď je diferencovaná, záleží na trvání působení stresoru. V iniciální fázi, v průběhu akutního stresu je imunita po vzestupu hladiny GC spíše aktivována, a v další fázi, kdy stresový podnět trvá, se objevuje útlum imunity zprostředkovaný alespoň zčásti působením dlouhodobě zvýšené hladiny GC. Přesný mechanismus tohoto jevu není dosud precizně objasněn. Svou roli v tom hrají receptory: mineralokortikoidní receptory, které paradoxně mají mnohem vyšší afinitu ke GC než receptory glukokortikoidní, jsou schopny plně vyvázat GC v situaci, kdy hladina GC není ještě příliš vysoká, jako je tomu v rané fázi působení stresoru. Po nasycení těchto receptorů se GC navazují na glukokortikoidní receptory a rozvíjí se proto odlišný typ reakce imunity – její útlum. Tento dvojí typ vazby GC na receptory vysvětluje alespoň zčásti odlišnou reakci na akutní a chronický stres. Zprostředkujících mechanismů negativního vlivu chronického stresu a s ním související produkce stresových hormonů na antivirovou imunitu je řada. Například pokles počtu NK buněk, tedy buněk rozhodujících pro eliminaci buněk napadených viry, může být zprostředkován změnou produkce IFN-gama a IL-2 vlivem dlouhodobě působících stresových hormonů jako jsou GC. Měřítkem dlouhodobého stresu je zvýšený poměr kortizol/dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) s down-regulací receptorů pro tyto hormony na lymfocytech. Jak se ukazuje, GC ale nejsou jedinými, ani hlavními regulátory imunitní reakce v průběhu chronického stresu, ve hře je řada dalších vlivů, jako například produkce beta-endorfinu a role opioidních receptorů. Svou roli mají také katecholaminy, které při chronickém stresu snižují aktivaci cytotoxických T lymfocytů. Toto působení je pravděpodobně zprostředkováno různými cytokiny, například TNF-α, IL-1β a IL-6.5 Chronický stres je tedy spojen s posunem v typu převažujících Th lymfocytů a příslušných cytokinů, útlumu v aktivitě jak vrozené, tak získané, což se odráží v aktivitě NK buněk a cytotoxických lymfocytů. Dlouhodobá aktivace mechanismů, které působí jako prospěšná adaptační reakce na akutní stres, vede při dlouhodobé prolongaci k poškození imunity. Z evolučního hlediska to naznačuje, že pro organismus je nevýhodné čelit dlouhodobému stresu; řešením je únik před trvale stresujícím faktorem.[5-7]

Dlouhodobý psychický stres a imunita: klinické studie

Existence spojení mezi CNS a imunitním systémem je v současnosti obecně přijímána. Toto spojení vysvětluje vztah mezi subjektivně vnímaným dlouhodobým stresem a stavem obranyschopnosti, včetně například hojení ran a protivirové imunity. Různé studie ukázaly, že při dlouhodobém stresu (například při ztrátě zaměstnání, depresivních stavech, truchlení nad ztrátou v rodině) se ve vlivu na imunitu uplatňují mechanismy podporující převahu Th2 lymfocytů a pokles hladin příslušných cytokinů. Stresující pocity osamělosti snižují aktivitu NK buněk.[5] Změny jsou i v hladinách protilátek. Právě změny hladiny protivirových protilátek se považují za měřítko reakce imunity na dlouhodobý stres u osob, které jsou nosiči latentní virové infekce. Když je virus přítomen v buňkách imunokompetentních osob, při dlouhodobém stresu a následném oslabení imunity se může rozvinout závažné manifestní onemocnění. Například u žen, které se rozešly s partnerem a žily osaměle, byl zjištěn zvýšený titr protilátek proti EB viru, s nižším počtem NK buněk a Th lymfocytů než u vdaných žen. Osamělé ženy, které navíc trpěly nevyřešeným vztahem k bývalému manželovi, byl vyšší výskyt deprese a výraznější porucha imunity.[5] Ve studii, kde byla obdobným způsobem hodnocena skupina osamělých mužů, bylo prokázáno, že vlivem dlouhodobého stresu dochází ke zvýšení titru protilátek nejen proti herpetickým virům HSV a EBV.[5] Pro infekci EB virem je charakteristické, že během prvního kontaktu se virus pomnoží v buňkách sliznice nosohltanu a infikuje B leukocyty. Při reaktivaci infekce dochází k pomnožení v lymfatických uzlinách horních dýchacích cest. To, že se virus při reaktivaci množí pouze lokálně a nešíří se dále, je důsledkem aktivity EBV-specifických cytotoxických lymfocytů a NK buněk. U latentně infikované osoby je reaktivace EBV neustále potlačována činností imunitního systému (tzv. imunitního dozoru). V situaci oslabení imunity při dlouhodobém stresu se virus více množí, počet infikovaných buněk v krvi stoupá. Tuto situaci by mohl imunitní systém zvládnout aktivací dalších cytotoxických buněk, NK buněk a zvýšenou produkcí protivirových protilátek. Ale snížená výkonnost imunity u osob v situaci dlouhodobého stresu vede ke sníženému počtu cytotoxických lymfocytů a NK buněk a zvýšené pravděpodobnosti propuknutí manifestního onemocnění. Obdobná zjištění ohledně aktivace virové infekce vlivem stresu byla zjištěna u skupiny mužů a žen s negativně vnímanými dlouhodobými problémy v manželství.[8] Jiná studie ukázala na aktivaci virové infekce (na základě vzestupu púrotilátek) u cytomegalových (CMV) infekcí, aktivovaných u osob, které musely dlouhodobě pečovat o nemocného člena rodiny.[9]

Závěr

Působením chronického stresu dochází k řadě změn v protivirové imunitě. Součástí těchto změn je vznik převahy Th2 lymfocytů nad TH1 lymfocyty a s tímto jevem související změny v produkci příslušných cytokinů. Zároveň dochází k útlumu řady složek vrozené i získané imunity, včetně počtu a aktivity NK buněk a cytotoxických T lymfocytů, tedy buněk, které hrají zásadní roli v protivirové imunitě. Dlouhodobá aktivace mechanismů, které působí jako prospěšná adaptační reakce na akutní stres, vede k poškození imunity. Zprostředkujících mechanismů negativního vlivu chronického stresu je řada, od změny v hladinách stresových hormonů, jejich receptorů na buňkách, svou roli hrají změny produkce celé řady cytokinů. Pokles protivirové imunity je nebezpečný především z hlediska klinické manifestace řady latentních virových infekcí, které jsou v populaci velice rozšířeny (například herpes viry, cytomegaloviry, rinoviry) a jejichž nosičství je asymtomtomatické. Manifestace těchto virových infekcí působením chronického stresu může způsobit řadu závažných onemocnění. Proto je optimálním řešením odstranění dlouhodobě působících stresorů.