

**Bibliografia:**

1. Craig J.R., Vaughan D.J., Skinner B.J., 2003: Zasoby Ziemi, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 503 s.
2. Klimaszewski M., 1994: Geomorfologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
3. Książkiewicz M., 1968: Geologia dynamiczna, Wydawnictwo Geologiczne, Warszawa.
4. Lankamer T., 1986: Słoneczne Zakaukazie, Wydawnictwa Szkolne i Pedagogiczne, 135 s.
5. Macioszczyk A., Dobrzyński D., 2002: Hydrogeochemia strefy aktywnej wymiany wód podziemnych, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 448 s.
6. Migoń P., 2012: Geoturystyka, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 196 s.
7. Modrzejewski P., Szczypek T., 1976: Wulkany błotne i ich związek z występowaniem ropy naftowej i gazu ziemnego (na przykładzie wulkanów błotnych w Azerbejdżanie), Wszechświat, zeszyt 11, 275–279.
8. Słomka T., Kicińska-Świdorska A., 2004: Geoturystyka – podstawowe pojęcia, Geoturystyka 1, 5–7.

**mgr Joanna Kidawa, dr hab. Tadeusz Molenda** - Uniwersytet Śląski, Wydział Nauk o Ziemi. E-mail: tadeusz.molenda@us.edu.pl, joanna.kidawa@us.edu.pl  
**dr Paweł Nejfeld**, Pracownia Ekspertyz Środowiskowych „Dendrus”, Żywiec. E-mail: pawelnejfeld@interia.pl

## **W ZDROWYM CIELE ZDROWY MÓZG. RELACJE POMIĘDZY UKŁADEM ODPORNOŚCIOWYM, NERWOWYM I HORMONALNYM**

*Joanna Ewa Sowa, Krzysztof Tokarski (Kraków)*

**Streszczenie**

Coraz więcej badań wskazuje na interakcje pomiędzy układem nerwowym, odpornościowym i hormonalnym. Szczególnie widoczne jest to podczas reakcji organizmu na stres, gdzie aktywuje się oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (PPN) oraz układ współczulno-nadnerczowy. Mało tego, okazuje się, że nasz mózg nie jest wcale tak dobrze „chroniony” przed infekcjami, jak się wcześniej wydawało, a cząsteczki wydzielane przez komórki układu odpornościowego nie ograniczają się tylko do procesów związanych z chorobami, ale również pełnią ważne funkcje podczas rozwoju naszego układu nerwowego oraz w mózgu zdrowych dorosłych osobników.

**Abstract**

There are more and more data about interactions between nervous, immune and endocrine systems. It is especially apparent during the response of an organism to stressors, when hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and sympathetic-adrenal medullary axis are activated. Moreover, it turns out that our brain is not that much “protected” from the infections as was thought earlier and molecules that are secreted from immune cells are not limited only to processes involved in diseases, but they are also crucial during neurodevelopment and in the healthy adult brain.

Ludzki mózg jest jednym z najbardziej skomplikowanych narządów wykształconych na drodze wielu milionów lat ewolucji. W skład mózgu człowieka wchodzi około 100 miliardów połączonych ze sobą komórek nerwowych. Każdy neuron, zarówno na swojej powierzchni, jak i wewnątrz posiada setki

różnych białek (np. kanałów jonowych, receptorów), niezbędnych do otrzymywania i przetwarzania impulsów nerwowych. Obserwując pracę komórek mózgowych naukowcy ustalili, że w każdej sekundzie życia dociera do nas około 100 megabajtów informacji. Niewielka część z nich jest odbierana przez nas

w sposób świadomy, natomiast większość docierających do nas bodźców w sposób podświadomy modyfikuje naszą percepcję oraz emocje, wpływając tym samym na podejmowane przez nas decyzje.

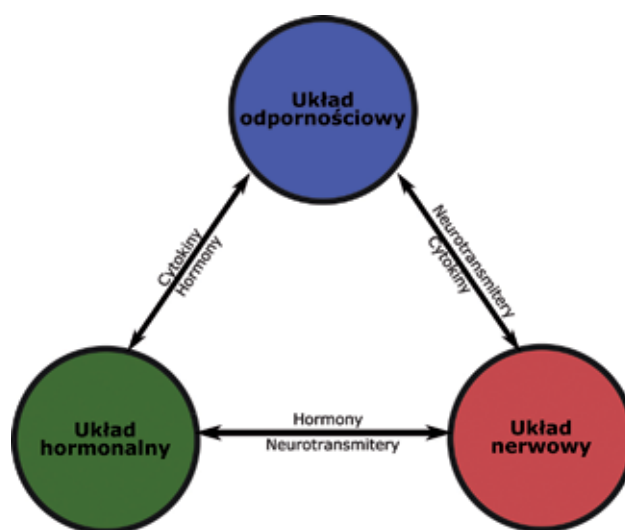
Czy w takim razie wybory, które dokonujemy w naszym życiu są kierowane naszą wolną świadomą wolą, czy też jest to raczej wynik tysięcy reakcji chemicznych przebiegających w każdej chwili w naszym mózgu i milionów wyładowań neuronalnych indukowanych informacjami, z których istnienia nie zdajemy sobie nawet sprawy? Francis Crick, laureat Nagrody Nobla, jeden z odkrywców struktury przestrzennej DNA, napisał w swojej książce „Zdumiewające hipotezy”: *“Ty, Twoje wybory, ... i wolna wola, tak naprawdę nie są niczym więcej jak skutkiem pracy komórek nerwowych i związanych z nimi cząsteczek”*. Można się nie zgadzać z aż tak skrajnym biologicznym determinizmem naszej woli, ale niewątpliwie emocje mają ogromny udział w każdej podejmowanej przez nas decyzji i oddzielenie czysto biologicznych procesów od emocji w procesie podejmowaniu decyzji wydaje się być niemożliwe. Czy wobec lawinowej ilości informacji docierających do naszego mózgu i przetwarzanej bez udziału naszej świadomości, nasze zachowanie może być uzależnione od wyładowań pojedynczej komórki nerwowej lub aktywacji określonego połączenia synaptycznego?

Poszukiwaniem odpowiedzi na te pytania zajmuje się dyscyplina nauki nazwana psychoendoneuroimmunologią. Nazwa tej dyscypliny naukowej sugeruje zaangażowanie w pracach badawczych metod z różnych, a nawet pozornie odległych od siebie dziedzin wiedzy. Dzielać tę skomplikowaną nazwę dyscypliny na części, możemy zobaczyć przedrostek psycho- (z psychologii), endo- (z endokrynologii – nauki o hormonach), neuro- (z neurobiologii) i immunologii (z nauki o systemie odpornościowym). Reasumując, psychoendoneuroimmunologia jest multidyscyplinarną nauką o interakcjach pomiędzy procesami psychologicznymi i fizjologicznymi mechanizmami przewodzenia bodźców w układzie nerwowym w aspekcie ich modulacji przez układy hormonalny i odpornościowy.

### Układ nerwowy, odpornościowy i hormonalny – trzy niezależne systemy czy jeden złożony układ?

Rozpatrując integrację tych trzech układów, tj.: nerwowego, odpornościowego i hormonalnego, należy zwrócić uwagę na podobieństwa występujące pomiędzy nimi. Dotyczą one występowania wyspecjalizowanych i różnorodnych komórek oraz ich wzajemnych oddziaływań, a ponadto podobieństwa

procesów występujących w tych układach. Zarówno w układzie nerwowym, jak i odpornościowym następuje rozpoznawanie bodźców oraz proces uczenia się i powstawania pamięci. Układ nerwowy wpływa na układ hormonalny, który uwalniając hormony moduluje działanie układu nerwowego oraz wpływa na mechanizmy odporności. Psychoneuroendoimmunologia pozwala nam odkrywać coraz więcej podobnych funkcjonalnych powiązań między tymi trzema układami [17]. Systemy te wytwarzają przekąźnikowe cząsteczki, zwane odpowiednio neuroprzekąźnikami, cytokinami oraz hormonami, które wraz ze specyficznymi dla nich receptorami są używane jako powszechny chemiczny język dla komunikacji między nimi (Ryc. 1). Sam fakt, że nasze narządy limfatyczne są unerwione, sugeruje mocną zależność między tymi układami. Dodatkowo leukocyty, czyli komórki układu odpornościowego, posiadają receptory dla neuroprzekąźników i hormonów. Co więcej, na błonach neuronów i komórek glejowych, komórek występujących w mózgu, znaleziono receptory dla cytokin, czyli białek zaangażowanych w modulację odpowiedzi układu odpornościowego. W konsekwencji wszystkie te trzy układy pozostają w stanie dynamicznej interakcji, zarówno gdy jesteśmy zdrowi, jak i podczas choroby. To ciągle współdziałanie trzech układów nie ogranicza się tylko do „podstawowych” biologicznych i chemicznych procesów, ale wpływa na postrzeganie otaczającego nas świata poprzez modulację naszych doznań i emocji, a tym samym naszego zachowania [7]. Dobrze ilustruje to przykład reakcji organizmu na stres.



Ryc. 1. Schemat przedstawia zależności między układem odpornościowym, hormonalnym i nerwowym oraz ich cząsteczki przekąźnikowe. Rycina wykonana przez autorkę.

## Odpowiedź układu nerwowego na zagrożenie

W terminologii medycznej stres jest zaburzeniem homeostazy, spowodowanym potencjalnie zagrażającym czynnikiem fizycznym lub psychologicznym. Mózg mobilizuje organizm do podjęcia odpowiedniego zachowania w odpowiedzi na sytuację stresogenną poprzez aktywację szlaków nerwowych, należących do współczulnego układu nerwowego oraz za pośrednictwem hormonów [10]. Reakcja na stres, rozumiana jako adaptacja do aktualnych wymagań stawianych organizmowi, jest procesem dynamicznym, koordynowanym przez struktury mózgowego ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i obejmuje aktywację mechanizmów neuronalnych i neurohormonalnych.

## Krótkotrwały stres

W proces odpowiedzi na stres zaangażowane są ośrodkowe neurony zawierające neuroprzekaźniki monoaminowe, takie jak noradrenalina, dopamina (są to aminy katecholowe) oraz serotonina, struktury mózgu zaangażowane w emocje (układ limbiczny), układ współczulno–nadnerczowy (ang. *sympatho–adrenal system*, SAS), oś podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowa (PPN), a także układ odpornościowy [13]. Jednakże do klasycznych i najlepiej przebadanych zaliczamy układ współczulny oraz oś PPN.

Czynniki, które stanowią bezpośrednie zagrożenie i wymagają natychmiastowego działania, np. pojawienie się drapieżnika, pobudzają układ współczulno–nadnerczowy [2]. Wywołuje to tzw. reakcję walki lub ucieczki (ang. *fight or flight*), polegającą na mobilizacji organizmu do szybkiego i sprawnego reagowania na potencjalnie niebezpieczną sytuację. Pobudzone współczulne neurony przedzwojowe na swoich zakończeniach w rdzeniu nadnerczy (ang. *adrenal medulla*) uwalniają acetylocholinę (ACh), która aktywuje receptory nikotynowe (ang. *nicotinic acetylcholine receptors*, nAChRs) znajdujące się na komórkach chromochłonnych (Ryc. 2). Z kolei komórki rdzenia nadnerczy syntetyzują i uwalniają do krwioobiegu aminy katecholowe – adrenalinę i noradrenalinę, które działając poprzez receptory adrenergiczne, wpływają na funkcje narządów wewnętrznych podobnie jak układ współczulny. W chwilę po tym, gdy dostaną się one do krwi, następuje przyspieszenie tętna i oddechu, rozszerzają się oskrzela i żrenice; intensyfikuje rozkład zapasowych tłuszczów, a także wątrobowych zasobów glikogenu, poprawia ukrwienie mięśni szkieletowych, serca i mózgu. Spowolnieniu ulega trawienie i wchłanianie pokarmu w przewo-

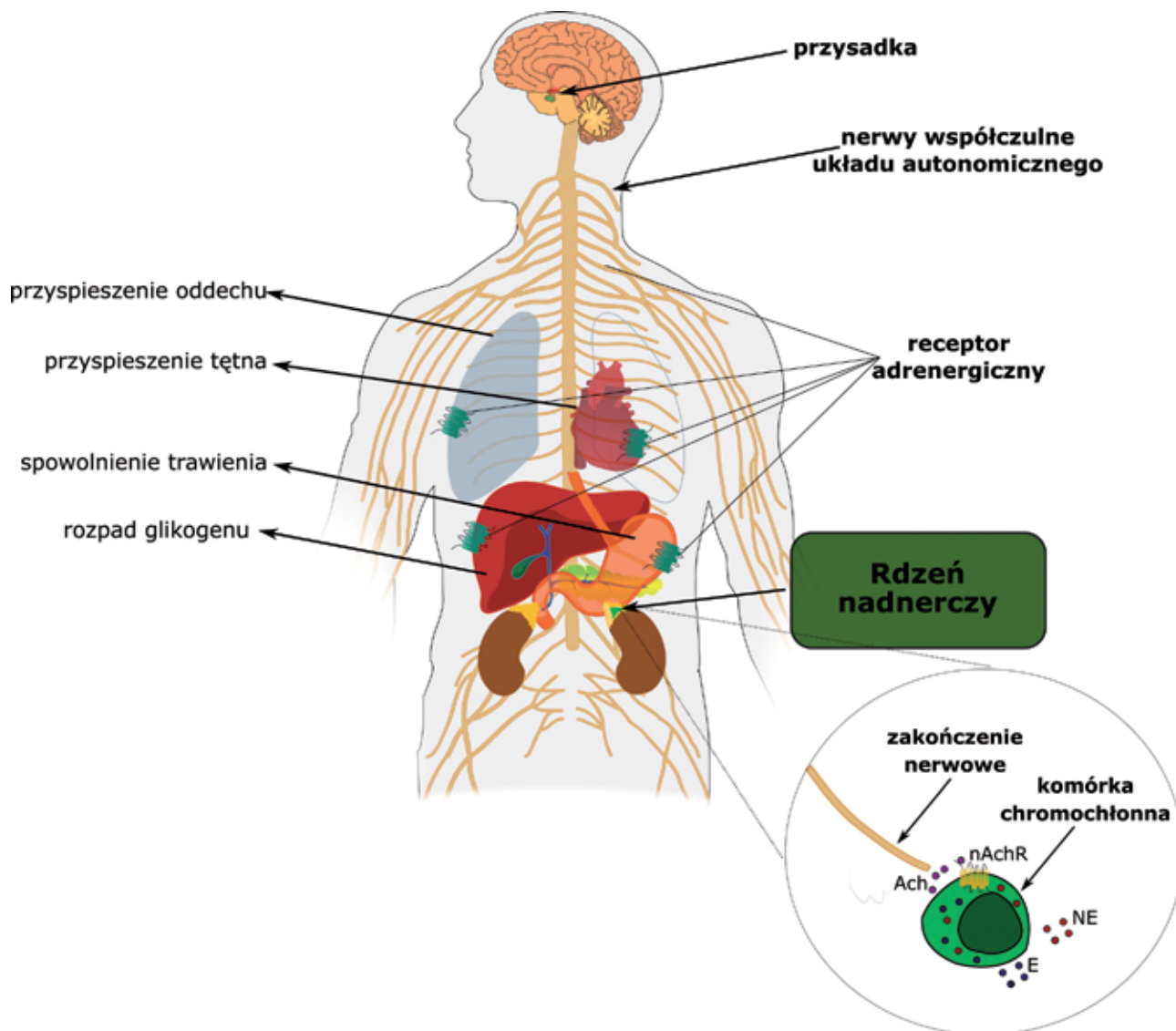
dzie pokarmowym. Organizm szykuje się do walki. Układ współczulno–nadnerczowy mobilizuje zasoby energetyczne, przygotowując w ten sposób organizm do podjęcia walki lub ucieczki [15]. Podsumowując, aktywacja autonomicznego układu nerwowego, (a konkretnie jego współczulnej części), w odpowiedzi na czynnik stresowy jest jednym z podstawowych mechanizmów przygotowania organizmu do podjęcia bardzo szybkiego działania o intensywnym, aczkolwiek krótkim czasie trwania (skutki wyrzutu amin katecholowych nie są długotrwałe, gdyż hormony te mają stosunkowo krótki okres półtrwania, wynoszący około dwóch minut). Jego aktywacja ma za zadanie przygotowanie organizmu do natychmiastowej walki lub ucieczki [4].

Układ współczulny unerwia też organy układu odpornościowego, takie jak węzły chłonne, śledzionę i grasicę. Zakończenia nerwowe układu współczulnego wydzielają neuroprzekaźnik noradrenalinę, która może bezpośrednio działać na te organy lub wpływać na funkcję komórek odpornościowych. Odkryto też, że większość limfocytów wyposażona jest w receptory  $\beta$ -adrenergiczne (wrażliwe m.in. na powiązane ze stresem adrenalinę i noradrenalinę), a nawet, że w narządach limfatycznych podczas trwającej infekcji wydzielana jest noradrenalina. W narządach limfatycznych stwierdzono także obecność zakończeń nerwowych cholinergicznym i peptydergicznym oraz występowanie na limfocytach odpowiednich receptorów umożliwiających odbieranie bodźców z neuronów [2]. Ogólnie przyjmuje się, że w momencie wystąpienia sytuacji stresowej nasilona stymulacja adrenergiczna powoduje hamowanie uwalniania czynników prozapalnych i odpowiedzi immunologicznej organizmu.

Podczas stresu aktywuje się również oś PPN. Osiąga ona swoje efekty przez wydzielanie hormonów z mózgu, które podróżują w krwi aż do rdzenia nadnerczy, prowadząc do produkcji glukokortykoidów, u ludzi głównie kortyzolu (Ryc. 3). Działanie stresora pobudza komórki nerwowe w jądrze przykomorowym podwzgórza do wydzielania kortykoliberyny (ang. *corticotropin-releasing hormone*, CRH). Gdy CRH przyłącza się do swoich receptorów w przednim płacie przysadki, pobudza tam znajdujące się komórki do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) do krwioobiegu. ACTH z kolei działa na komórki kory nadnerczy, które wydzielają hormony glikokortykosteroidowe, potocznie nazywane hormonami stresu, u człowieka w największej ilości produkowany jest kortyzol, natomiast u gryzoni – kortykosteron. Podwyższony poziom wydzielania glikokortykoidów w sytuacji stresowej wywiera

pozytywny wpływ na organizm, ponieważ prowadzi do jego mobilizacji. Poprzez aktywację receptorów kortykosterydowych (głównie glukokortykoidowy;

ści, a więc wpływają na odpowiedź układu odpornościowego i na procesy zapalne. Paradoksalnie hamowanie odpowiedzi immunologicznej przez aktywację



Ryc. 2. Schemat przedstawiający działanie układu współczulno-nadnerczowego na stres. Wielkość receptora adrenergicznego została przedstawiona nie zachowując proporcji, w celu ilustracji, na jakich narządach się znajduje. Ach – acetylocholina, nACh – receptor nikotynowy, E – adrenalina, NE – noradrenalina. Rycina wykonana przez autorkę.

GR) powoduje m.in. wzrost poziomu glukozy we krwi, nasilenie glukoneogenezy (proces powstawania glukozy w wątrobie), a także nasilenie rozkładu kwasów tłuszczowych. Ogólnie podniesiony poziom hormonów glukokortykoidowych ma za zadanie przestawienie organizmu na wyższy poziom aktywności fizycznej, psychicznej i emocjonalnej, która sprzyja pokonaniu czynników stresogennych [14]. Glukokortykoidy oddziałują również na podwzgórze i przysadkę, powodując przez pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego zmniejszenie własnego uwalniania.

Zarówno noradrenalina wydzielana przez układ współczulny, jak i kortyzol, produkt aktywacji osi PPN, są znane ze swoich przeciwzapalnych właściwo-

w stresie zarówno układu współczulnego, jak i osi PPN, jest korzystne dla przeżycia organizmu w sytuacjach wymagających walki lub ucieczki. Podniesiony poziom amin katecholowych oraz hormonów glukokortykoidowych zapobiega w przypadku zranienia pojawieniu się opuchlizny i bólu, czyli zjawisk utrudniających walkę lub ucieczkę przed drapieżnikiem. Dodatkowo krótkotrwały stres wzmacnia również niektóre reakcje odpornościowe z udziałem makrofagów i neutrofilów pochłaniających bakterie, a także z udziałem komórek NK (zabijających komórki zakażone wirusami i niektóre komórki nowotworowe). Wskazuje to, że krótkotrwały stres działa korzystnie. Sytuacja wygląda zupełnie inaczej, gdy napięcie, a wraz

z nim aktywacja części współczulnej autonomicznego układu nerwowego, ulega przedłużeniu. Pod jego wpływem rdzeń i kora nadnerczy zaczynają pracować na pełnych obrotach, a nadmierna produkcja katecholamin oraz glukokortykoidów przechodzi w stan długotrwały, przez co pojawiają się zaburzenia w działaniu układu immunologicznego połączone z bardzo silnym spadkiem odporności.

### Długotrwały stres

Ci z nas, którzy doświadczają stresu codziennie, mają większe ryzyko problemów zdrowotnych. Chroniczny psychologiczny stres prowadzi do wielu negatywnych konsekwencji, wpływając tym samym na wszystkie nasze główne układy ciała. Lista schorzeń wywołanych przez stres jest długa. Największą grupę stanowią choroby serca i układu krążenia. Coraz więcej badań przemawia też za tym, że osoby zestresowane są bardziej narażone na niektóre nowotwory. Stres również często wyzwała lub zaostrza objawy chorób autoimmunologicznych, np. Hashimoto, Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), cukrzyca typu 1 lub 2, zespół suchości śluzówek, a także wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wiele wskazuje na to, że stres może odgrywać rolę w powstawaniu zaburzeń psychicznych. Oprócz ogromnej ilości nerwic spowodowanych stresem przypuszcza się, że stres ma udział w patogenezie chorób psychicznych, takich jak depresja czy też schizofrenia [11].

Jak widać, paradoksalnie, z jednej strony stres jako reakcja organizmu na zagrożenie jest niewątpliwym zyskiem ewolucyjnym, z drugiej zaś ze stresem wiąże się ogromną liczbę schorzeń. Skąd bierze się ta sprzeczność?

U człowieka pierwotnego reakcją na stres była walka lub ucieczka, krótka, intensywna aktywność, po której następował czas odprężenia aż do następnego zagrożenia. Na przestrzeni tysięcy lat człowiek tworzył w postępie cywilizacyjnym społeczności żyjące w warunkach coraz bardziej odbiegających od pierwotnego stylu życia. Ostatnie dziesięciolecia przyniosły wręcz lawinową zmianę stylu życia i prawie całkowicie odizolowały nas od natury. Współczesne życie wymaga zupełnie innego dostosowania, jednakże przekształcenie otaczającego nas środowiska i naszego stylu życia nastąpiły zbyt szybko, by zadziałały odpowiednie mechanizmy ewolucyjne. Nasz organizm i jego neurohormonalne mechanizmy pozostały bez zmian i reagują na zagrożenia tak, jak przed tysiącami lat. I w tym tkwi problem. W obecnych czasach nie jesteśmy w stanie uniknąć lub zlikwidować

wielu, jeżeli nie większości, czynników stresowych na nas oddziałujących. Brak możliwości efektywnej walki lub ucieczki od niekorzystnych bodźców jest kolejnym czynnikiem mobilizującym organizm w jeszcze wyższym stopniu, by rozwiązać zagrożenie. Coraz silniejsza mobilizacja organizmu staje się bezużyteczna, a wręcz szkodliwa i wyniszczająca dla ludzkiego ciała i umysłu. Długotrwałe podniesione poziomy hormonów związanych ze stresem powodują stale utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi, nadmierne stężenie glukozy oraz zwiększony metabolizm i obniżoną odpowiedź immunologiczną. Ten stan fizjologiczny, o ile utrzymywany na przestrzeni sekund czy minut jest korzystny, w dłuższym czasie jest bardzo silną patologią, w konsekwencji prowadzącą do wystąpienia w organizmie procesów patofizjologicznych. Nerwowa stymulacja komórek podwzgórza przeważa nad ich hamowaniem przez stale aktywną oś PPN i zwiększone stężenie kortyzolu we krwi, co prowadzi do dysregulacji osi PPN, przełamania ujemnego sprzężenia zwrotnego i stężenie glukokortykoidów znacznie wzrasta we krwi.

Immunosupresja, będąca wynikiem działania kortyzolu, doprowadza do tego, że organizm nie jest w stanie skutecznie zwalczać patogenów. Paradoksalnie stałe, długotrwałe wydzielanie kortyzolu może spowodować, że na zasadzie kompensacji układ immunologiczny staje się na niego coraz mniej wrażliwy, co doprowadza do zaostrzenia istniejących w organizmie procesów zapalnych, między innymi poprzez zbyt wysoki poziom mediatorów reakcji zapalnej cytokin prozapalnych. Hormony stresu łączą się z receptorami komórek odpornościowych – m.in. limfocytów, monocytów, makrofagów i granulocytów – i modyfikują ich funkcjonowanie. Zmieniają krążenie komórek odpornościowych pomiędzy krwią, limfą i unaczynionymi tkankami, regulują podziały limfocytów T i ich różnicowanie w komórki typu Th1 i Th2, modyfikują poziom wydzielania cytokin przez limfocyty i makrofagi, produkcję przeciwciał przez limfocyty B, aktywność cytotoksyczną limfocytów T.

Nadmiar kortyzolu działa dwójako. Z jednej strony osłabia zdolność do obrony przed infekcjami, z drugiej zaś – paradoksalnie – sprzyja m.in. nasileniu objawów alergii. Żeby zrozumieć, dlaczego się tak dzieje, warto sobie uzmysłwić, że prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego zależy od równowagi pomiędzy dwoma głównymi typami komórek „zarządzających” ogółem reakcji odpornościowych – limfocytami Th1 i Th2. Pierwsze z nich w zasadzie nadzorują obronę przeciwwirusową i przeciwbakteryjną, natomiast limfocyty Th2 przede wszystkim uczestniczą w obronie przed ro-

bakami pasożytniczymi i w odpowiedzi na alergeny. Wzmocnienie reakcji odpornościowej jednego typu powoduje osłabienie mechanizmów drugiego typu. Wywołane chronicznym stresem duże stężenie glukokortykoidów nasila odpowiedź typu Th2, co sprzyja alergii i chorobom autoimmunizacyjnym z dominującą odpowiedzią humoralną (syntezą przeciwciał), m.in. w miasteni, chorobie Gravesa–Basedowa, toczniu układowym rumieniowatym, a także w autoimmunizacyjnej niedokrwistości hemolitycznej. Równocześnie glukokortykoidy wyciszą reakcje z udziałem limfocytów typu Th1, zwiększając ryzyko infekcji. Badania na zwierzętach dowodzą również, że w stresie krótkotrwałym nieznacznie zwiększony poziom katecholamin i glukokortykoidów wzmacnia siły obronne organizmu, natomiast gdy ich stężenia przekroczą pewną wartość krytyczną, zaczynają one hamować aktywność komórek obronnych. W stresie chronicznym występuje jedynie efekt hamujący [12]. I tu właśnie kryje się odpowiedź na zadane pytanie!

Warto dodać, że w warunkach fizjologicznych zaktywowane makrofagi i inne komórki układu odpornościowego, uczestniczące w obronie przed organizmami chorobotwórczymi, wydzielają prozapalne cytokiny (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ). Pełnią one funkcję przekazników informacji nie tylko w układzie odpornościowym, lecz także pomiędzy układem odpornościowym i neuroendokrynnym. Receptory dla cytokin występują m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym i pośredniczą w aktywowaniu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (Ryc. 3). Pobudzają neurony podwzgórza do wydzielania kortykoliberyny (CRH), co z kolei stymuluje komórki przysadki do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Ten z kolei mobilizuje korę nadnerczy do wydzielania glukokortykoidów. One zaś – jak już wiemy – działają hamująco na funkcje makrofagów, neutrofilów, eozynofików, bazofików i limfocytów. Aktywacja ośrodkowego układu nerwowego przez cytokiny powoduje również pobudzenie części współczulnej autonomicznego układu nerwowego i za jego pośrednictwem, przez receptory  $\beta$ -adrenergiczne, także ograniczenie aktywności komórek odpornościowych (Ryc. 2). Mamy więc tutaj bezpośrednią rolę cytokin w modulacji osi PPN i układu współczulnego. Mało tego, istnieje coraz więcej dowodów na to, że te małe białka mają ogromny wpływ na nasze samopoczucie oraz pełnią ważne funkcje w mózgu.

### Cytokiny i układ odpornościowy

Cytokiny są to białka produkowane przede wszystkim przez komórki układu odpornościowego, takie

jak monocyty, makrofagi, limfocyty, a w mózgu – przez mikroglej i astrocyty. Cytokiny są aktywowane podczas pojawienia się infekcji czy stanu zapalnego. Początkowo cytokiny były uważane za białkowe mediatory stanu zapalnego oraz krwiotworzenia, jednak obecnie wiadomo, że funkcje cytokin szeroko wykraczają poza udział w tych procesach. Cytokiny to duża grupa ponad 100 białek regulatorowych, które mogą być uważane za swego rodzaju hormony układu immunologicznego, regulujące wzrost, proliferację i aktywność komórek. Do szerokiego zakresu dotychczas poznanych działań biologicznych cytokin należy m.in.: wpływ na bilans energetyczny organizmu poprzez zmianę łaknienia oraz poziomu metabolizmu, modulacja aktywności autonomicznego układu nerwowego, wpływ na funkcje i strukturę układu krążenia, działanie obniżające nastrój, zwiększenie senności oraz regulacja wydzielania hormonów. Cytokiny prozapalne działają jak zielone światło dla komórek odpornościowych i są jednym z istotnych czynników wywołujących mobilizację układu odpornościowego. Jak już wspomniano, w sytuacji fizjologicznej aktywacja systemu immunologicznego przez rozpoznany patogen inicjuje zarówno procesy prozapalne, jak również, poprzez pobudzenie układu PPN i tym samym uwolnienie kortyzolu, hamuje procesy zapalne po eliminacji patogenu. W przypadku zaburzenia zwrotnego hamowania procesów prozapalnych, na przykład na skutek długotrwałego psychologicznego stresu, dochodzi do powstania przewlekłego stanu zapalnego i w konsekwencji pojawieniu się chorób o podłożu autoimmunologicznym lub nowotworowych, a nawet psychicznym, jak depresji i schizofrenii. Ale w jaki sposób białka układu odpornościowego są w stanie wpływać na układ nerwowy i nasze procesy psychiczne?

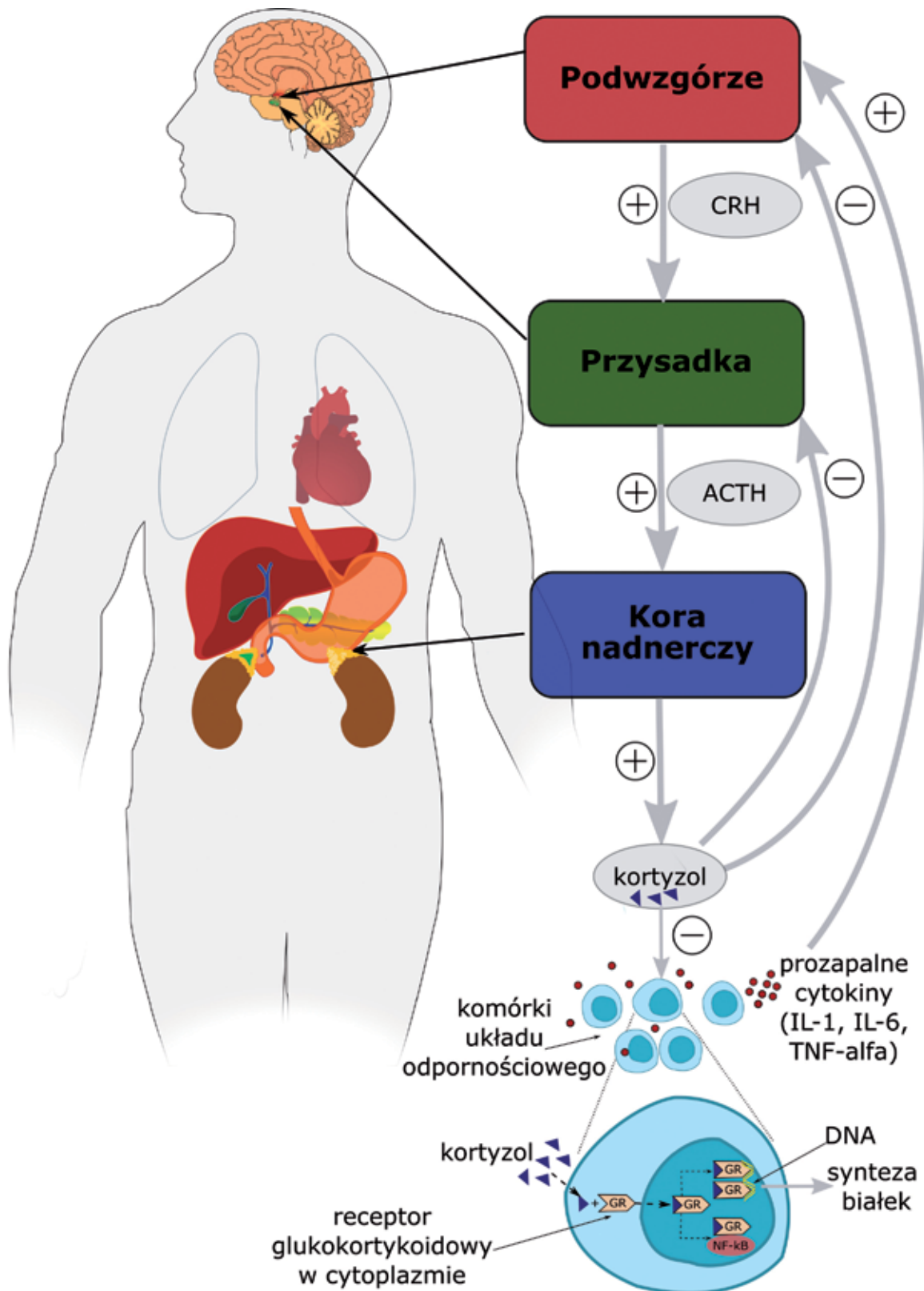
### Jak układ odpornościowy opanowuje nasz mózg?

Przez długi czas uważano, że mózg jest uprzywilejowanym immunologicznie organem, a neurony są zbyt cenne, by ryzykować ich utratę w walce z bakteriami i wirusami, przed czym chroni je szczelna bariera krew–mózg, tworząca bardzo selektywną „bramę” pomiędzy tkanką nerwową a zawartością naczyń krwionośnych. Jednakże w ciągu ostatnich lat pogląd ten uległ dramatycznej zmianie i coraz więcej danych wskazuje jak nieszczelna jest ta bariera.

Największa nieszczelność bariery krew–mózg ma miejsce w komorach mózgu (są to duże wypełnione płynem jamy), pozwalając komórkom i cytokinom przechodzić do mózgu. Liczne badania pokazują, że komórki mózgu oraz cytokiny, które są przez nie

produkowane, są zdolne do przekraczania bariery krew-mózg, wpływając na funkcję zarówno neuronów, jak i komórek glejowych (komórek w mózgu odpowiedzialnych za odżywanie i pomoc komórkom nerwowym) [8], [9].

Co więcej, nie tak dawno, bo w 2015 roku, zespół Louveau [10] odkrył, że układ nerwowy posiada swoją sieć naczyń limfatycznych i wysięlają one zatoki opon mózgowo-rdzeniowych, które chronią mózg przed urazami mechanicznymi. Naczynia limfatyczne



Ryc. 3. Schemat przedstawiający działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na stres. CRH - kortykoliberyna, ACTH - hormon adrenokortykotropowy. Rycina wykonana przez autorkę.

ne to podobne do żył i tętnic struktury, które przenoszą limfę i działają jak droga szybkiego ruchu dla wędrujących komórek układu odpornościowego. Badania te jako pierwsze pokazują bezpośrednią drogę z układu odpornościowego do mózgu, co umożliwia nowy kierunek badań przyczyn neurologicznych zaburzeń związanych z dysfunkcjami układu odpornościowego, jak choroba Alzheimera, depresja czy stwardnienie rozsiane.

Jak już wiemy, komórki układu odpornościowego przechodzą do mózgu oraz wpływają na ośrodkowy układ nerwowy, a także produkują odpowiedź, której każdy z nas doświadczył. Mamy przeziębienie i czujemy się paskudnie. I tutaj nie chodzi tylko o uporczywy katar, czy ból gardła i kaszel. Jesteśmy również zrzęśliwi, nie odczuwamy apetytu i jesteśmy strasznie zmęczeni. Są to właśnie zmiany zachowania i nastroju wywołane przez nasz układ odpornościowy w odpowiedzi na inwazję bakterii w naszym ciele, przeziębienie lub każdy inny patogen, który postrzega nasze ciało jako dobre miejsce do swojego rozwoju. Zjawisko to nazwane zostało „zachowaniem chorobowym” (ang. *sickness behaviour*) i charakteryzuje się zestawem psychologicznych zmian, takich jak zmęczenie, lęk, niestabilność nastroju, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, niezdolność do koncentracji, brak odczuwania przyjemności w czynnościach, które normalnie nam ją sprawiały, problemy ze snem oraz wzmożone odczuwanie bólu. Kiedy sygnał o tym, że patogeny znajdują się w naszym ciele dociera do komórek układu odpornościowego, zarówno one, jak i produkowane przez nie cytokiny, napływają do naszego mózgu, wpływając na nasze zachowanie, co wydaje się adaptacyjne z ewolucyjnego punktu widzenia, ponieważ indukują zachowanie prowadzące do pozostania w łóżku i oszczędzania energii na walkę z chorobą.

### Cytokinowa teoria depresji

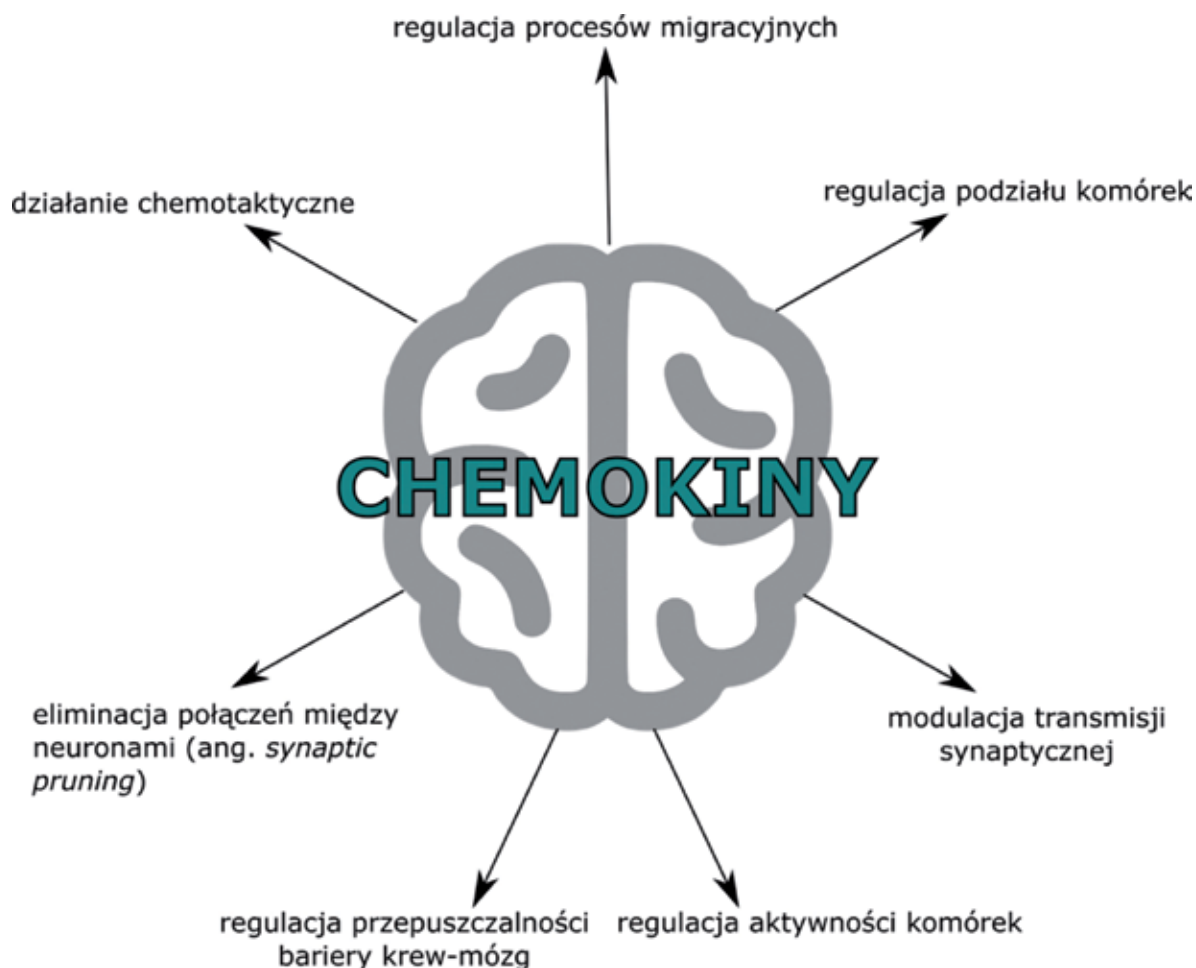
Sugeruje się także, że wzrost poziomu cytokin prozapalnych, będący wynikiem stresu, jest odpowiedzialny za powstanie depresji. Zastosowanie funkcjonalnego obrazowania pracy mózgu pozwoliło stwierdzić, że pacjenci otrzymujący cytokiny i chorzy na depresję wykazują identyczne zmiany w jego funkcjonowaniu. U pacjentów chorych na depresję stwierdzono podwyższony poziom cytokin prozapalnych we krwi, a poziom ten jest obniżany przez podanie leków przeciwdepresyjnych [6]. Stwierdzono także, że podanie cytokin prozapalnych zwierzętom doświadczalnym wywołuje u nich stany przypominające depresję.

Teoria cytokinowa zakłada, że takie objawy, jak

złe fizyczne samopoczucie, spowodowane wystąpieniem obwodowego stanu zapalnego jest źródłem zaburzeń psychicznych. Teorię potwierdza fakt, że w początkowej fazie depresji dochodzi do spadku aktywności fizycznej, pogorszenia stanu ogólnego, a następnie do zaburzeń nastroju, które są ich konsekwencją. Szereg badań nad pacjentami z chorobami przewlekłymi wykazały udział mediatorów zapalnych w powstawaniu depresji. Między innymi u chorych na nowotwory, u których w terapii wykorzystuje się cytokiny IFN $\gamma$  (jedne z głównych mediatorów stanu zapalnego) zaobserwowano objawy depresji, które ustępowały po zakończeniu terapii [8]. Być może zaprzestanie terapii, ale zapewne również poprawa stanu fizycznego, przyczyniły się do ustąpienia objawów depresji. Z kolei w badaniach na zwierzętach, którym podawano cytokiny prozapalne, takie jak IL-6 czy TNF- $\alpha$ , obserwowano takie objawy jak zmęczenie, niechęć do jedzenia, spadek ciężaru ciała. W innych badaniach podawano myszom lipopolisacharyd (LPS) - silną cząsteczkę prozapalną obecną w ścianach komórkowych wielu bakterii, a następnie obserwowano zaburzenia zachowania takie jak: zmniejszenie aktywności motorycznej, zaburzenia apetytu, senność, zmniejszenie aktywności seksualnej – czyli wspomniane już „zachowanie chorobowe” [1]. Co ciekawe, po podaniu przeciwzapalnych leków objawy te ustępują. Za teorią cytokinową depresji przemawia także fakt, że leki antydepresyjne oddziałują na mechanizmy zapalenia i mogą je wygaszać. Istotnym faktem wartym podkreślenia jest wyższa skuteczność w zmniejszaniu objawów depresji dla leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w porównaniu do stosowania leków przeciwdepresyjnych w monoterapii. W jednym z badań zauważono, że stosowanie leku przeciwdepresyjnego, fluoksetyny, z kwasem acetylosalicylowym przynosi lepszy efekt terapeutyczny niż samej fluoksetyny. Istnieją również dowody na redukcję stresu oksydacyjnego przy stosowaniu fluoksetyny i kwasu acetylosalicylowego u chorych na depresję [16].

### Cytokiny nie tylko w procesach zapalnych w mózgu

Cytokiny, a konkretnie jedna ich grupa wykazująca chemotaktyczne właściwości – chemokiny (chemotaktyczne cytokiny), były traktowane wcześniej jako substancje biorące udział w migracji komórek odpornościowych do miejsca stanu zapalnego, co stanowi wysoko zorganizowaną reakcję wrodzoną układu odpornościowego na stan zapalny. Chemokiny są zaangażowane w każdą patologię z komponentą



Ryc. 4. Schemat przedstawiający rolę chemokin w centralnym układzie nerwowym. Rycina wykonana przez autorkę.

zapalną w ośrodkowym układzie nerwowym, jak choroby neurodegeneracyjne (np. choroba Parkinsona i Alzheimera) czy neurozapalne (np. stwardnienie zanikowe boczne). W takich warunkach duża liczba chemokin i ich receptorów jest indukowana w aktywowanych komórkach mikrogleju oraz astrocytów w naszym mózgu, co sugeruje duży udział tych białek w mechanizmach obronnych mózgu [3]. Nie tak dawnym przełomem w tym obszarze badań było odkrycie, że niektóre chemokiny i ich receptory są stale wydzielane w mózgu dorosłych osobników, i to nie tylko przez komórki glejowe, ale również neurony, i mogą funkcjonować jako neuromodulatory/neuroprzekazniki [5]. Obecnie wiele danych literaturowych sugeruje, że chemokiny to klasa neuromodulatorów, która reguluje takie zjawiska jak rozwój układu nerwowego, powstawanie nowych komórek nerwowych i glejowych w dorosłości, transmisję synaptyczną, plastyczność synaptyczną czy plastyczność funkcji neurohormonalnych [9] (Ryc. 4). Gdy dowiadujemy się coraz więcej o chemokinach, staje się jasne, że są one ważnymi graczami w wielu biologicznych funkcjach. To otwiera nową drogę w badaniach psychoen-

doneuroimmunologii i zwiększa poziom komplikacji typów komórek zaangażowanych w neurotransmisję, interakcji neuronów z komórkami glejowymi czy regulacji hormonalnej. System chemokin jest dobrze zachowany podczas ewolucji, sugeruje to, że są ważne dla koordynacji kilku biologicznych odpowiedzi, w tym odpowiedzi na stres.

### Podsumowanie

Należy zaznaczyć, że opisane w tym artykule informacje są tylko małym fragmentem badań w ramach dziedziny, jaką jest psychoendoneuroimmunologia. Dotychczasowe wyniki są zarówno obiecujące, jak i złożone. Z pewnością należałoby wziąć pod uwagę jeszcze dodatkowe czynniki, jak podłoże genetyczne, aby uzyskać bardziej holistyczny obraz problemu. Naturalnie jest jeszcze wiele do zbadania i nie rozumiemy jeszcze całkowicie natury wszystkich połączeń psychologiczno-nerwowo-odpornościowych, a także ich efektów. Jednakże nie ma najmniejszej wątpliwości, że dziedzina ta przyczynia się do lepszego poznania mechanizmów chorób psychicznych.

*Podziękowania:*

*Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2016/21/N/NZ4/03621 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.*

## Bibliografia

1. Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 222–234.
2. Fuchs, E., & Flügge, G. (2003). Chronic social stress: Effects on limbic brain structures. *Physiology and Behavior*, 79, 417–427.
3. Harrison, Jeffrey, Lukacs, N. (2007). *The Chemokine Receptors*. Humana Press.
4. Kyrou, I., & Tsigos, C. (2009). Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, 9, 787–793.
5. Miller, Richard J., Rostene W., Apartis E., Banisadr G., Biber K., Milligan E., White F., Z. J. (2011). Chemokine Action in the Nervous System Richard. *J Neurosci*, 55, 6197–6214.
6. Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 65, 732–741.
7. Pariante, C. M. (2015). Psychoneuroimmunology or Immunopsychiatry?, *Lancet Psychiatry* 2, 197–199.
8. Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27, 24–31.
9. Rostène, W., Guyon, A., Kular, L., Godefroy, D., Barbieri, F., Bajetto, A., Florio, T. (2011). Chemokines and chemokine receptors: New actors in neuroendocrine regulations. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, 10–24.
10. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses ? Preparative Actions \*. *Endocrine Reviews*, 21, 55–89.
11. Schneiderman, N., Ironson, G., & Siegel, S. D. (2005). Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 607–628.
12. Sternberg, E. M. (2007). Host Response To Pathogens, 6, 318–328.
13. Tafet, G. E., & Bernardini, R. (2003). Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 893–903.
14. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 865–871.
15. Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 397–409.
16. Wang, Y., Yang, F., Liu, Y. F., Gao, F., & Jiang, W. (2011). Acetylsalicylic acid as an augmentation agent in fluoxetine treatment resistant depressive rats. *Neuroscience Letters*, 499, 74–79.
17. Webster, J. I., Tonelli, L., & Sternberg, E. M. (2002). Neuroendocrine regulation of immunity. *Annual Review of Immunology*, 20, 125–163.