

Súbor prác prednesených na 1. martinských neuroimunologických dňoch, ktoré usporiadala Slovenská neurologická spoločnosť SLS, Slovenská imunologická spoločnosť, Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie SLS, Spolok lekárov v Martine, Martinská fakultná nemocnica a Jeseniova lekárska fakulta UK v Martine 24. a 25. mája 1996

JE IMUNITNÝ SYSTÉM NÁŠ ŠIESTY ZMYSEL? VZŤAHY MEDZI IMUNITNÝM A NEUROENDOKRINNÝM SYSTÉMOM

FERENČÍK M., ŠTVRTINOVÁ, V.

IS THE IMMUNE SYSTEM OUR SIXTH SENSE? ASSOCIATIONS BETWEEN THE IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS

There is an overwhelming evidence that cytokines, peptide hormones and neurotransmitters, as well as their receptors, are present in the brain, endocrine and immune systems. The structure and pattern of synthesis of these peptides by leukocytes appear similar to those synthesized in the neuroendocrine system, although some differences exist. Once secreted, these peptide hormones may function as endogenous regulators inside of the each system and also in bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. Such communication suggest an immunoregulatory role for the brain and a sensory function for the immune system which may sense stimuli that are not recognized by the central and peripheral nervous systems (necognitive stimuli).

The plasma hormone concentrations contributed by lymphocytes usually do not reach the levels required when the pituitary gland is the source, but because immune cells are mobile, they have the potential to deposit the hormone locally at the target site. Several immunoregulatory cytokines, including IL-1, IL-2, IL-6, IFN-gama and TNF are produced not only in the immune system but in the neuroendocrine system as well. They have profound effects on neuroendocrine functions especially on hypothalamic pituitary axes. Neuroendocrine influences that modulate the immune function mainly include mental and physical stress. It can reduce the resistance of organism to infectious diseases and malignancies by compromising the immune system directly or indirectly. The

Dnes je už mnoho dôkazov o tom, že cytokíny, peptidové hormóny a neurotransmitery, rovnako ako ich receptory, sa nachádzajú v mozgu, v endokrinnom aj imunitnom systéme. Štruktúra a spôsob syntézy týchto peptidov leukocytmi a bunkami neuroendokrinného systému sa zdajú rovnaké, aj keď existujú určité rozdiely. Po sekrécii pôsobia tieto peptidové hormóny ako endogénne regulátory v rámci každého systému, ale aj pri obojsmernej komunikácii medzi imunitným a neuroendokrinným systémom. Táto komunikácia naznačuje, že mozog môže mať imunoregulačnú funkciu, kým imunitný systém môže zase pôsobiť ako senzorový orgán rozpozývajúci také stimuly, ktoré nevie rozpoznať centrálny a periférny nervový systém (nekognitívne stimuly).

Plazmové koncentrácie hormónov produkované lymfocytmi zvyčajne nedosiahnu také hodnoty ako vtedy, keď je ich zdrojom hypofýza. Lymfocyty sú však pohyblivé, a preto sú schopné tieto hormóny lokálne nazhromaždiť v mieste, kde majú pôsobiť (terčové miesto). V imunitnom aj endokrinnom systéme sa tvoria aj mnohé cytokíny vrátane IL-1, IL-2, IL-6, IFN-gama a TNF. Majú viaceré vážne účinky na neuroendokrinné funkcie, osobitne na hypotalamovo-hypofýzové osi. Medzi neuroendokrinné vplyvy, ktoré modulujú imunitné odpovede, patrí najmä mentálny a fyzický stres. Tento môže znížiť rezistenciu organizmu na infekčné choroby a malignity tým, že priamo alebo nepriamo vyvoláva defekty v normálnej odpovedavosti imunitného systému. Mozog a nervový systém nie sú imunologicky privilegované miesta, a preto sa môžu stať terčom poškodzujúcich imunitných reakcií, ktorých výsledkom sú neuroimunologické choroby často s autoimunitnou zložkou. Vplyv psychologických a psychosociálnych faktorov na imunitný systém študuje *psychoneuroimunológia*, kým *neuroendokrinná imunológia* sa zaoberá všeobecne interakciami medzi neuroendokrinným a imunitným systémom za fyziologických a patofyziologických podmienok.

To, že imunitný, nervový a endokrinný systém využívajú pri regulácii svojich funkcií tie isté ligandy a receptory, naznačuje, že náš názor na pôsobenie a dopad imunitného systému na ostatné tkanivá a orgány, ale aj naopak, sa musí výrazne zmeniť. To sú

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied v Bratislave a ¹IL interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
Department of Immunology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, and Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, and ¹Ind Intern Clinic, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: M. Ferenčík, PhD, DSc, LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.365 403, Fax: +421.7.5357 578, Internet: ferencik@fmed.uniba.sk.

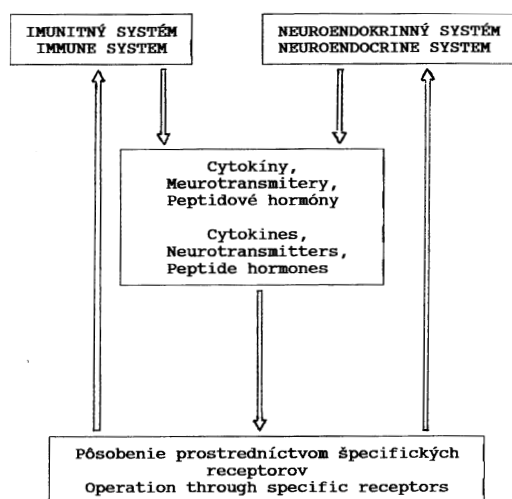
brain is not an immunologically privileged site and therefore may become the target of immunologic attacks resulting in neuroimmunological diseases with an autoimmune component. The impact of psychological and psychosocial factors on the immune system is studied by *psychoneuroimmunology* whereas *neuroendocrineimmunology* is generally interested in the interactions between the immune and neuroendocrine systems under physiological and pathological conditions.

The recognition of the identity of ligands and receptors in the immune, nervous, and endocrine systems suggest a radically altered view of the immune system's impact on other tissues and organ systems, and *vice versa*. This will undoubtedly change our understanding of physiology, and consequently should profoundly impact the practice of medicine. (Tab. 5, Fig. 4, Ref. 85.)

Key words: bidirectional neuroendocrine and immune circuits, neuroendocrine hormones, cytokines, hypothalamic pituitary axes, psychological stress, neuroimmunological diseases.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 187–198

Vzťah medzi imunitným a neuroendokrinným systémom bol dlho nejasný. Pôvodne sa myslelo, že obidva systémy pracujú autonómne a oddelene a k ich kontaktu dochádza len v patologických situáciách. Vtedy imunitný systém zvyčajne navodí poškodenie nervového tkaniva. Na druhej strane je dávno známe, že psychický stav jedinca ovplyvňuje aj jeho obranyschopnosť osobitne proti infekčným agensom a nádorom. Podstata molekulových a bunkových procesov zúčastňujúcich sa na interakciách medzi týmito dvoma systémami sa začala vyjasňovať asi pred 20 rokmi pri odpovedi na otázku: Ako imunitný systém ovplyvňuje nervový a endokrinný systém? Vtedy sa zistilo, že počas imunitnej odpovede nastávajú zmeny v neurónoch (Besedovsky a spol., 1977) i v hladinách krvných hormónov (Besedovsky a spol., 1975). Definitív-



Obr. 1. Schéma molekulej komunikácie v rámci imunitného a neuroendokrinného systému, ako aj v spoločnom regulačnom okruhu obidvoch systémov.

Fig. 1. Molecular communication circuit within and between immune and neuroendocrine systems.

časne zmení aj celkové chápanie fyziologických procesov a určí sa odrazí v praktickej medicíne. (Tab. 5, obr. 4, lit. 85.)

Kľúčové slová: obojsmerné prepojenie neuroendokrinného a imunitného systému, neuroendokrinné hormóny, cytokíny, hypotalamovo hypofýzové osi, psychologický stres, neuroimmunologické choroby.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 4, s. 187–198

ny prelom v názoroch na vzájomné vzťahy medzi neuroendokrinným a imunitným systémom priniesli dva ďalšie objavy. Prvým z nich bolo zistenie, že cytokíny, typické komunikačné molekuly medzi bunkami imunitného systému, pôsobia rovnakým spôsobom ako neurotransmitery a hormóny (Blalock a Stanton, 1980), a druhým pozorovanie, že lymfocyty produkujú niektoré hormóny a neuropeptidy (Blalock a Smith, 1980), o ktorých sa predpokladalo, že sa tvoria len v bunkách neuroendokrinného systému.

Neuroendokrinný aj imunitný systém majú niektoré spoločné vlastnosti, ako približne rovnaký počet buniek, obranné a adaptačné funkcie, schopnosť rozpoznať vlastné (*self*) od nevlastného (*non-self*), prijímať, spracúvať a odovzdávať informačné signály, schopnosť si ich zapamätať (pamätová funkcia) a učiť sa z predchádzajúcich skúseností, v obidvoch systémoch chorobu môže vyvolať nevhodná obranná reakcia (neuróza — alergia), obidva systémy môžu reagovať proti sebe (depresia — autoimunita). Až objav, že lymfocyty produkujú neuroendokrinné hormóny a peptidové neurotransmitery (Blalock a Smith, 1980; Smith a Blalock, 1981), však jednoznačne dokázal, že obidva systémy používajú pri výmene informácií rovnaký biochemický jazyk. To, že bunky imunitného systému, osobitne lymfocyty, sú schopné produkovať hormóny neuropeptidy a iné neurotransmitery, a na druhej strane to, že neuróny môžu sekretovať cytokíny, jasne poukázala na obojstranné prepojenie obidvoch systémov. Toto prepojenie sa uskutocňuje nielen na základe rovnakých signálových molekúl, ale aj prostredníctvom rovnakých receptorov (obr. 1). Tie isté signálové molekuly a receptory sa uplatňujú v regulačnom okruhu každého systému, ako aj v spoločnom regulačnom okruhu obidvoch systémov. Z uvedeného vyplýva, že bunky imunitného systému môžu prostredníctvom imunohormónov (tymozíny a iné produkty týmu), hormónov (ACTH, prolaktín, endorfíny a ďalšie) a cytokínov (lymfokíny, interferóny, interleukíny a ďalšie) priamo ovplyvňovať činnosť neurónov a niektorých buniek endokrinného systému. Na druhej strane neurotransmitery, hormóny a cytokíny produkované bunkami neuroendokrinného systému môžu prostredníctvom špecifických receptorov na lymfocytoch a iných bunkách imunitného systému tiež priamo regulovať ich aktivity (Besedovsky a spol., 1985; Blalock a Smith, 1985 a).

Produkcia neuroendokrinných hormónov a neuropeptidov bunkami imunitného systému

V súčasnosti je známych viac ako 20 neuroendokrinných hormónov a neurotransmiterov, ktoré sa môžu tvoriť v bunkách imunitného systému. Najdôležitejšie z nich sa uvádzajú v tabuľkách 1 a 2 (Blalock, 1992, 1994 a, b).

Medzi neuroendokrinnými peptidmi syntetizovanými v imunitnom a neuroendokrinnom systéme je však zásadný rozdiel v spôsobe navodenia ich syntézy. V neurónoch sa peptidové hor-

Tab. 1. Neuroendokrinné peptidové hormóny a neurotransmitery produkované bunkami imunitného systému.

Hormón alebo neurotransmitter	Bunkový alebo tkanivový zdroj
Adrenokortikotropný hormón, kortikotropín (ACTH)	T, B, Ma
Endorfíny	T, B, Ma
Met-enkefalin	T
Tyreotropný hormón (TSH)	T
Choriónový gonadotropín	T
Luteinizačný hormón (LH)	Splenocyty
Hormón stimulujúci folikuly (FSH)	Splenocyty
Rastový hormón	T, B, Ma
Prolaktín	T
Hormón uvoľňujúci kortikotropín (CRH)	Tymocyty, splenocyty, lymfocyty
Hormón uvoľňujúci LH (LHRH)	Tymocyty
Oxytocín	Týmus
Arg-vazopresín	Týmus
Vazoaktívny intestinálny peptid (VIP)	Ne, ŽB
Somatostatín	Ne, ŽB
Substancia P	Ma
Rastový faktor podobný inzulínu I (IGF-I)	T, B, Ma

T – T-lymfocyty, B – B-lymfocyty, Ma – makrofágy, Ne – neutrofily, ŽB – žirne bunky

Tab. 1. Neuroendocrine peptide hormones and neurotransmitters produced by the immune system.

Hormone or neurotransmitter	Cellular or tissue source
Corticotropin (ACTH)	T, B, Ma
Endorphins	T, B, Ma
(Met)enkephalin	T
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	T
Chorionic gonadotropin	T
Luteinizing hormone (LH)	Splenocytes
Follicle stimulating hormone (FSH)	Splenocytes
Growth hormone (GH)	T, B, Ma
Prolactin	T
Corticotropin releasing hormone (CRH)	Thymocytes, Splenocytes, Lymphocytes
Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)	Thymocytes
Oxytocin	Thymus
Arginine vasopressin	Thymus
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	MC, PMNL
Somatostatin	MC, PMNL
Substance P	Ma
Insulin-like growth factor I (IGF-I)	T, B, Ma

T – T lymphocytes, B – B lymphocytes, Ma – macrophages, MC – mast cells, PMNL – polymorphonuclear leukocytes

Tab. 2. Prehľad buniek imunitného systému tvoriacich neuroendokrinné peptidové hormóny.

Bunky	Neuropeptidy a neuroproteíny
B-lymfocyty	ACTH, endorfíny, rastový hormón, IGF-I
T-lymfocyty	ACTH, endorfíny, tyreotropný hormón, choriónový gonadotropín, rastový hormón, prolaktín, Met-enkefalin
Makrofágy	ACTH, endorfíny, rastový hormón, IGF-I, substancia P
Neutrofily a žirne bunky	Vazoaktívny intestinálny peptid, somatostatín
Splenocyty	Luteinizačný hormón, FSH, CRH
Tymocyty	CRH, LHRH, Arg-vazopresín, oxytocín
Megakaryocyty	Neuropeptid Y

ACTH – kortikotropín, CRH – hormón uvoľňujúci kortikotropín, FSH – hormón stimulujúci folikuly, IGF-I – inzulínu podobný rastový faktor I, LHRH – hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón

Tab. 2. Cells of the immune system producing neuroendocrine peptide hormones.

Cells	Neuropeptides and neuroproteins
B lymphocytes	ACTH, endorphins, growth hormone, IGF-I
T lymphocytes	ACTH, endorphins, thyrotropin (TSH), chorionic gonadotropin, growth hormone, prolactin, (Met)enkephalin
Macrophages	ACTH, endorphins, growth hormone, IGF-I, substance P
Neutrophils and mast cells	Vasoactive intestinal peptide, somatostatin
Splenocytes	Luteinizing hormone, FSH, CRH
Thymocytes	CRH, LHRH, Arg-vasopressin, oxytocin
Megakaryocytes	Neuropeptide Y

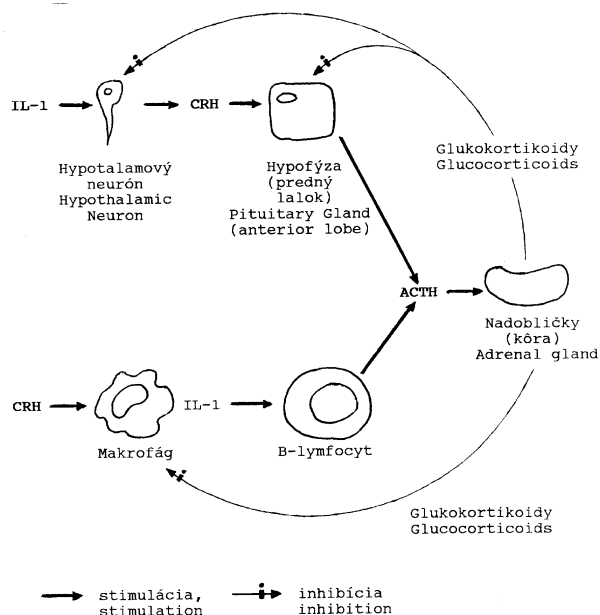
ACTH – corticotropin, CRH – corticotropin releasing hormone, FSH – follicle stimulating hormone, IGF-I – insulin-like growth factor I, LHRH – luteinizing hormone releasing hormone.

móny tvoria neustále (konštitutívny spôsob), kým ich syntéza v lymfocytoch sa väčšinou musí indukovať rôznymi antigénmi, superantigénmi alebo mitogénmi.

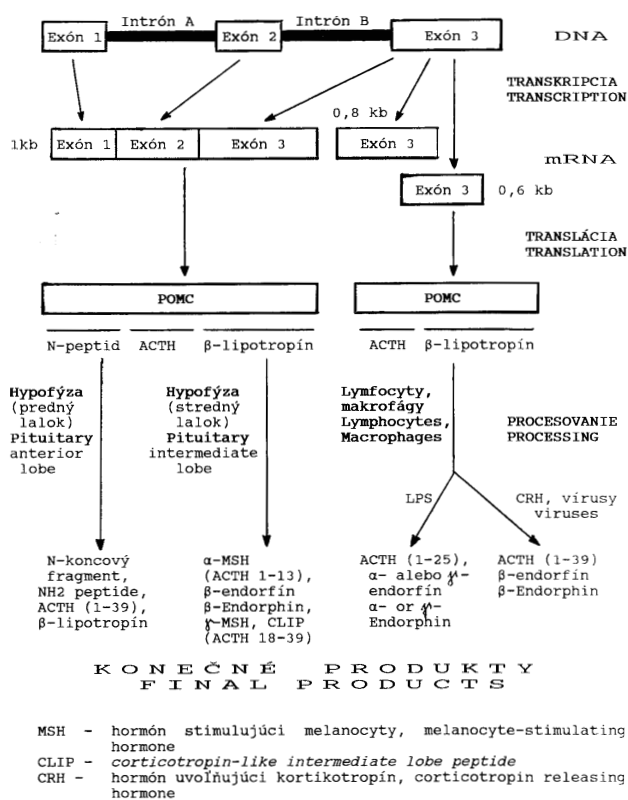
Prvým peptidovým hormónom, o ktorom sa zistilo, že ho produkujú aj lymfocyty, bol adrenokortikotropný hormón — ACTH (Smith a Blalock, 1981). Tento objav vyvolal značnú nedôveru, pravda len dovtedy, kým sa nepotvrdilo, že molekuly ACTH sekretované hypofýzou a lymfocytmi majú nielen identické aminokyselinové zloženie, ale kódujú ich aj gény s tou istou nukleotidovou sekvenciou (Smith a spol., 1990). Určité rozdiely sú len v regulácii prepisu týchto génov do hotových produktov — peptidových hormónov.

V hypofýze sa ACTH syntetizuje ako väčší prekurzorový proteín — proopiomelanokortín (POMC), ktorý sa potom proteolyticky štiepi na ACTH, endorfíny (endogénne opiátové peptidy) a ďalšie peptidy. Aj v lymfocytoch a makrofágoch sa vopred syntetizuje proopiomelanokortín a z neho ďalej ACTH a endorfíny. V lymfocytoch však okrem toho vznikajú aj enkefalíny (iná rodina endogénnych opiátových peptidov), ktoré sa syntetizujú formou ďalšieho prekurzorového proteínu — proenkefalinu (Zura-waski a spol., 1986).

Tvorbu ACTH v lymfocytoch okrem antigénov, superantigénov a mitogénov indukuje aj hormón uvoľňujúci kortikotropín (CRH) a naopak inhibične na ňu pôsobia glukokortikoidy (Smith



Obr. 2. Indukcia tvorby ACTH prostredníctvom CRH a IL-1 v lymfocytoch a hypofýzových neurónoch.
 Fig. 2. Induction of ACTH production in lymphocytes and pituitary neurones by CRH and IL-1.



Obr. 3. Vznik a procesovanie proopi melanokortínu v bunkách hypofýzy a imunitného systému.
 Fig. 3. The origin and processing of pro-opiomelanocortin (POMC) by immune and pituitary cells.

a spol., 1986). Pôsobenie týchto dvoch hormónov na lymfocyty je však odlišné ako pôsobenie na kortikotropné neuróny predného laloku hypofýzy a zúčastňuje sa na ňom aj jeden z najrozšírejších cytokínov — interleukín 1 (IL-1) (obr. 2). CRH nepôsobí priamo na B-lymfocyty, ale aktivuje makrofágy na produkciu IL-1, ktorý potom indukuje tvorbu ACTH v B-lymfocytoch (Kavelaars a spol., 1989). IL-1 však môže priamo pôsobiť aj na hypothalamové neuróny a stimulovať tak produkciu CRH, čím obidva tieto mediátory vytvárajú osobitný autokrinný regulačný okruh. Nepriamo pôsobia aj glukokortikoidy, ktoré inhibujú produkciu IL-1 makrofágmi, ale nepôsobia priamo na B-lymfocyty.

Okrem týchto rozdielov v indukcii tvorby proopi melanokortínu sú rozdiely aj v regulácii transkripcie jeho génu v neurónoch hypofýzy a v lymfocytoch (obr. 3). Gén pre POMC má tri exóny a môže sa prepisovať do troch rôznych mediátorových nukleových kyselín (mRNA). Najväčšia z nich je mRNA vznikajúca v hypofýze, ktorá je transkriptom všetkých troch exónov. V lymfocytoch vznikajú menšie mRNA, ktoré sú transkriptom buď len časti alebo celého exónu 3, ktorý však kóduje väčšinu fyziologicky účinných peptidov, vrátane ACTH (Galín a spol., 1990, 1991). Z toho vyplýva, že iniciačné kodóny, od ktorých sa začína translácia (preklad) nukleotidovej sekvencie v molekule mRNA do polypeptidového reťazca POMC, musia byť tak v exóne 1, ako aj v exóne 3. Tie, ktoré sa nachádzajú v exóne 1, sa uplatňujú v bunkách hypofýzy, kým iniciačný kodón (AUG) v exóne 3 zahajuje transláciu POMC v lymfocytoch. POMC vznikajúci v hypofýze sa skladá z N-koncového peptidu, ACTH a β-lipotropínu, kým POMC v lymfocytoch neobsahuje N-koncový peptid. Signálna sekvencia, ktorá zodpovedá za extracelulárnu sekreciu ACTH, sa nachádza v exóne 2. Mechanizmus sekrecie ACTH z lymfocytov nie je zatiaľ známy, ale musí byť preto iný ako v prípade hypofýzových neurónov (Clarke a spol., 1993).

POMC sa musí potranslačným procesovaním rozštiepiť na biologicky aktívne peptidy. Za tento dej zodpovedá súbor proteolytických enzýmov, ktorý je iný v hypofýze a iný v bunkách imunitného systému. Konečným výsledkom tejto proteolýzy v prednom laloku hypofýzy je N-koncový fragment, ACTH a β-lipotropín. V strednom laloku hypofýzy z POMC podobne vznikajú hormóny stimulujúce melanocyty (α-MSH a gama-MSH), β-endorfin a peptid stredného laloku podobný kortikotropínu (CLIP — corticotropin-like intermediate lobe peptide). α-MSH je peptid, ktorý má totožnú aminokyselinovú sekvenciu s prvými 13 aminokyselinovými jednotkami ACTH, kým CLIP je totožný so sekvenciou aminokyselín na pozíciách 18 až 39 v molekule ACTH. V bunkách imunitného systému sú dve kvalitatívne odlišné skupiny proteáz zúčastňujúcich sa na procesovaní POMC. Jedna z nich sa aktivuje baktériovými lipopolysacharidmi (LPS), druhá prostredníctvom niektorých vírusov alebo CRH (Blalock, 1994 a). Z uvedeného jasne vyplýva, že pri tvorbe ACTH, endorfínov a ďalších biologicky aktívnych peptidov zo základného prekursora, ktorým je proopi melanokortín, sú významné rozdiely medzi bunkami neuroendokrinného a imunitného systému, a to nielen na úrovni regulácie prepisu ich génov (transkripcie), ale aj na úrovni potranslačného procesovania (vzniku konečných foriem biologicky účinných peptidových hormónov).

ACTH, ktorý pritom vzniká, má rôznu dĺžku molekuly. Úplná molekula ACTH sa skladá z 39 aminokyselinových jednotiek, z ktorých pre klasickú hormónovú funkciu je dôležitých prvých

24 aminokyselín. Tie sú v kortikotropínoch z rôznych živočíšnych druhov rovnaké. Odlišné aminokyseliny sa nachádzajú len na pozíciách 25 až 39. Podobne z β -lipotropínu (obsahuje 91 aminokyselín) môžu limitovanou proteolýzou vznikaf rôzne biologicky aktívne peptidy, ako Met-enkefalin, α -, β -, γ - alebo δ -endorfiny. Rozdiely v konečnej skladbe peptidových hormónov vznikajúcich z toho istého polypeptidového prekursora poskytujú organizmu možnosť pohotovejšie a ekonomickejšie reagovať na konkrétny stimul, ako keby sa každý peptidový hormón mal syntetizovať z osobitného génu *de novo*.

Na druhej strane rozdiely medzi bunkami neuroendokrinného a imunitného systému umožňujú, aby sa určitý peptidový hormón uplatnil nielen pri štandardnej komunikácii medzi obidvomi systémami, ale aj v rámci každého z nich. Tak napríklad úplná i neúplná molekula ACTH (peptid 1—39, aj peptid 1—25) vznikajúca v bunkách imunitného systému môže stimulovať kôru nadobličiek na tvorbu glukokortikoidov, ale odlišne pôsobí na imunitné mechanizmy. ACTH (1—39) inhibuje tvorbu protilátok a produkciu interferónu-gama (IFN-gama), kým ACTH (1—25) nemá na tvorbu protilátok supresívny účinok, ale naopak stimuluje B-lymfocyty. Podobne α - a gama-endorfin inhibujú produkciu a sekréciu protilátok, kým β -endorfin stimuluje mitogézu T-lymfocytov (Blalock, 1994 a, b; Weigent a Blalock, 1995).

Okrem proopiomelanokortínu bunky imunitného systému tvoria mnohé ďalšie proteohormóny (tab. 1 a 2), a to s jedným (rastový hormón — GH, prolaktín) alebo dvoma polypeptidovými reťazcami (tyreotropín, choriónový gonadotropín), ako aj hypotalamové uvoľňujúce hormóny (CRH, GHRH — hormón uvoľňujúci rastový hormón). V porovnaní s neuroendokrinnými hormónmi tvorenými v neuroendokrinnom systéme možno pri ich syntéze v bunkách imunitného systému pozorovať určité odlišnosti — podobne ako pri syntéze POMC.

Tak napríklad biosyntéza rastového hormónu bunkami imunitného systému je podobná ako v neurónoch predného laloku hypofýzy. Stimuluje ju GHRH, kým inzulínu podobný rastový faktor-1 (IGF-1) a somatostatín ju inhibujú (Weigent a spol., 1988; Varma a spol., 1993). Na druhej strane prolaktín, ktorý vzniká v lymfocytoch, má v porovnaní s hypofýzovým prolaktínom heterogénnu veľkosť molekuly, čo zrejme súvisí s jej odlišnou posttranslačnou modifikáciou (dodatčnou úpravou prostredníctvom proteolýzy, glykozylácie a agregácie) (Montgomery a spol., 1992).

Ukazuje sa, že neuroendokrinné hormóny vznikajúce v bunkách imunitného systému majú skôr parakrinnú alebo autokrinnú ako endokrinnú funkciu. To znamená, že pôsobia skôr lokálne ako systémovo. Vyplýva to aj z ich nižších hladín, ktoré sa tvoria v bunkách imunitného systému ako v neurónoch. Napr. len asi 5 % buniek v lymfoidných kultúrach tvorí rastový hormón a len 0,1 % z nich ho aj extracelulárne sekretuje (Kao a spol., 1992). Podobne len malé percento cirkulujúcich B-lymfocytov, pomocných alebo cytotoxických T-lymfocytov a monocytov je schopné tvoriť tento hormón (Weigent a Blalock, 1991). To naznačuje, že väčšina týchto buniek ho využíva na autokrinnú reguláciu.

Pôsobenie neuroendokrinných hormónov auropeptidov na imunitný systém

Dôkazom regulácie aktivity buniek imunitného systému neuroendokrinnými peptidovými hormónmi je jednak existencia špe-

Tab. 3. Niektoré receptory pre neuroendokrinné peptidové hormóny a neurotransmitery na povrchu buniek imunitného systému.

Bunka	Receptor pre
B-lymfocyty	ACTH, TSH, prolaktín, somatostatín; α - a β -adrenergické, dopamínogické
T-lymfocyty	ACTH, prolaktín, rastový hormón, luteinizačný hormón, somatostatín, substancia P, vazoaktívny intestinálny peptid (VIP), Met-enkefalin, Leu-enkefalin, Arg-vazopresin; β -adrenergické, muskarínové cholínogické, histamínové (H_1 a H_2)
NK-bunky	Met-enkefalin, β -endorfin
Makrofágy	TSH, rastový hormón, substancia P, somatostatín, Met-enkefalin, β -endorfin, sieňový natriuretický peptid
Neutrofilly	Prolaktín, TSH, β -endorfin, substancia P, sieňový natriuretický peptid; adenosín (A_1 a A_2), histamín (H_1 a H_2)

Tab. 3. Receptors for neuroendocrine peptide hormones and neurotransmitters on the surface of cells of the immune system.

Cell	Receptor for
B lymphocytes	ACTH, TSH, prolactin, somatostatin; α - and β -adrenergic, dopamineergic
T lymphocytes	ACTH, prolactin, growth hormone, luteinizing hormone, somatostatin, substance P, vasoactive intestinal peptide (VIP), Met-enkephalin, Leu-enkephalin, Arg-vasopressin; β -adrenergic, muscarinic cholinergic, histamine (H_1 and H_2)
NK cells	Met-enkephalin, β -endorphin
Macrophages	TSH, growth hormone, substance P, somatostatin, Met-enkephalin, β -endorphin, atrial natriuretic peptide
Neutrophils	Prolactin, TSH, β -endorphin, substance P, atrial natriuretic peptide; adenosine (A_1 and A_2), histamine (H_1 and H_2)

cifických receptorov na ich povrchu (tab. 3) a jednak priama modulácia imunitných odpovedí (tab. 4).

Špecifické vysokoafinitné receptory pre ACTH sa zistili na lymfocytoch B aj T (Weigent a Blalock, 1989; Ader a spol., 1990). ACTH suprimuje protilátkovú odpoveď, pričom tento účinok je intenzívnejší pri odpovedi na T-závislé ako na T-nezávislé antigény. Z toho vyplýva, že pôsobí najmä na úrovni pomocných T-lymfocytov. Okrem toho ACTH inhibuje produkciu interferónu-gama a expresiu antigénov MHC triedy II na makrofágoch. Na druhej strane stimuluje NK aktivitu a spolu s IL-5

Tab. 4. Modulácia imunitných odpovedí niektorými neuroendokrinnými peptidovými hormónmi a neurotransmitermi.

Modulátor	Funkcia
ACTH	Inhibícia tvorby protilátok, produkcie IFN- γ , a expresie MHC antigénov triedy II na makrofágoch. Stimulácia mitogenézy B-lymfocytov a aktivity NK-buniek.
TSH	Stimulácia tvorby protilátok, proliferácie B- aj T-lymfocytov a NK-aktivity stimulovanej IL-2.
Rastový hormón	Stimulácia proliferácie tymocytov, tvorby protilátok, rejekcie kožného štepu, NK-buniek, produkcie IL-1, IL-2, TNF- α a tymulínu.
Prolaktín + rastový hormón	Podobné účinky na imunitný systém. Pri ich nedostatku vznikajú deficiencie v bunkovej aj humorálnej špecifickej imunite.
CRH	Inhibícia proliferácie lymfocytov a aktivity NK-buniek. Pôsobí prostredníctvom ACTH a endorfínov.
α -endorfín	Inhibícia tvorby protilátok.
β -endorfín	Stimulácia proliferácie lymfocytov.
γ -endorfín	Inhibícia tvorby protilátok. Stimulácia NK-aktivity.
Met-enkefalín	Chráni cievy pred poškodením granulocytmí. Stimulácia tvorby protilátok a NK-aktivity. Supresia pomocných T-lymfocytov.
a-MSH	Protizápalový mediátor, inhibuje zápalové aktivity IL-1.
VIP	Inhibícia NK-aktivity.
Somatostatín	Inhibícia aktivácie T-lymfocytov, tumoricídnej aktivity makrofágov indukovanej IFN- γ a prejavov včasnej precitlivosti.
Substancia P	Stimulácia včasnej precitlivosti, uvoľňovania mediátorov zo žírnych buniek, produkcie superoxidu makrofágmi a tumoricídnej aktivity makrofágov.

Tab. 4. Modulation of immune responses by neuroendocrine peptide hormones and neurotransmitters.

Modulator	Function
ACTH	Inhibition of antibody formation, production of IFN- γ , and expression of MHC antigens class II on macrophages. Stimulation of B cell mitogenesis and activity of NK cells.
TSH	Stimulation of antibody production, B and T cell proliferation and NK activity induced by IL-2.
Growth hormone	Stimulation of thymocyte proliferation, antibody production, rejection of skin graft, NK cells, production of IL-1, IL-2, TNF- α and thymulin.
Prolactin + growth hormone	Similar influence on the immune system. During their absence, deficiencies in cellular and humoral specific immunity can be observed.
CRH	Inhibition of lymphocyte proliferation and NK activity. It functions through ACTH and endorphins.
α -endorphin	Inhibition of antibody production.
β -endorphin	Stimulation of lymphocyte proliferation.
γ -endorphin	Inhibition of antibody production. Stimulation of NK activity.
Met-enkephalin	It protects veins from derangement by granulocytes. Stimulation of antibody production and NK activity. Suppression of helper T cells.
a-MSH	Anti-inflammatory mediator, inhibition of inflammatory activities of IL-1.
VIP	Inhibition of NK activity.
Somatostatin	Inhibition of T lymphocyte activation, tumoricidal activity of macrophages induced by IFN- γ , and reactions of delayed hypersensitivity.
Substance P	Stimulation of immediate hypersensitivity, release of mediators from mast cells, superoxide production by macrophages and tumoricidal activity of macrophages.

pôsobí ako neskorý stimulačný a diferenciačný faktor B-lymfocytov.

Výrazné imunomodulačné účinky majú aj ostatné produkty POMC. Tak α - a gama-**endorfíny** inhibujú tvorbu protilátok, kým β -endorfíny stimulujú proliferáciu lymfocytov. Opiátové peptidy (endorfíny a enkefalíny) môžu ďalej zvyšovať prirodzenú cytotoxicosť lymfocytov a makrofágov proti nádorovým bunkám, stimulovať aktivitu NK-buniek, modifikovať mitogenézu T-lymfocytov, produkciu IFN-gama, chemotaxiu fagocytov a expresiu antigénov MHC triedy II. Smer tejto modifikácie (inhibícia alebo stimulácia) závisí od aminokyselinovej sekvencie opiátového peptidu, stavu príslušného receptora a aktivačného štádia odpovedajúcej bunky (Sibinga a Goldstein, 1988; Carr, 1991, 1992; Weigent a Blalock, 1995).

Receptory pre **tyreotropín** sa doteraz zistili na neutrofiloch, monocytoch a B-lymfocytoch (Habaud a Lissitzky, 1977; Harbaur a spol., 1990). TSH pôsobí modulačne na funkciu lymfocytov B aj T. Zvyšuje produkciu protilátok aktivovanými B-bunkami, stimuluje proliferačnú odpoveď lymfocytov B aj T na mitogény a stimuluje NK aktivitu navodenú IL-2 (Coutelier a spol., 1990; Provinciali a spol., 1992).

Lymfoidné bunky majú receptory pre **rastový hormón** (GH) a prolaktín. Rozdiely sú len v ich hustote na povrchu jednotlivých

buniek. Rastový hormón stimuluje proliferáciu tymocytov a zvyšuje veľkosť týmusu, zosilňuje produkciu protilátok a rejekciu kožného štepu, indukuje cytotoxickú aktivitu NK-buniek a reštauropuje normálnu architektúru týmusu u starých experimentálnych zvierat, stimuluje produkciu týmusových hormónov, ako je tymulín, a cytokínov, ako sú IL-1, IL-2 a TNF- α . Prostredníctvom receptorov na neutrofiloch a makrofágoch rastový hormón ovplyvňuje aj funkciu týchto buniek myeloidnej línie. Stimuluje v nich respiračné vzplanutie a produkciu superoxidového aniónu, čím zvyšuje ich antimikróbný a cytotoxický potenciál. Je pri tom zaujímavé, že takúto aktiváciu neutrofilov rastový hormón uskutočňuje prostredníctvom receptorov pre prolaktín (Kelley, 1989; Fu a spol., 1992).

Prolaktín má podobné štruktúrne a funkčné vlastnosti ako rastový hormón, preto tiež pôsobí imunostimulačne. Dokazuje to skutočnosť, že ak sa experimentálnym zvieratám podá bromokriptín, inhibitor sekrécie prolaktínu, výsledkom je supresia tvorby protilátok i špecifickej bunkovej imunitnej odpovede. Všetky tieto defekty sa odstránia podaním prolaktínu. Pri stimulácii lymfocytov a aktivácii neutrofilov a makrofágov je prolaktín rovnako účinný ako rastový hormón (Gale, 1991; Thorat a spol., 1993). Aktivácia buniek imunitného systému sa pozoruje aj pri farmako-

logicky vyvolanej hyperprolaktinémii aplikáciou domperidonu (Rovenský a spol., 1995, 1996).

Z hypotalamových uvoľňujúcich hormónov (liberínov) najviac poznatkov je o **hormóne uvoľňujúcom kortikotropín** (CRH). Podstatou jeho účinku na bunky imunitného systému je stimulácia produkcie POMC v lymfocytoch. Peptidy, ktoré z neho vznikajú (ACTH, endorfíny), potom bezprostredne zodpovedajú aj za imunomodulačné účinky CRH. Okrem toho CRH ovplyvňuje priamo imunitnú odpoveď na stres inhibíciou proliferácie lymfocytov a aktivity NK-buniek (Jain a spol., 1991). Aj **hormón uvoľňujúci tyreotropín** (TRH) má výrazné imunomodulačné účinky. Pôsobí prostredníctvom tyreotropínu (TSH).

Hormón stimulujúci melanocyty (α -MSH) má, podobne ako CRH, silné antipyretické a protizápalové účinky, len jeho pôsobenie je dlhodobejšie. Nie je nezaujímavé, že infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) vyvolávajúcim AIDS navodí zvýšené hladiny ACTH a α -MSH, ktoré prispievajú k imunosupresii pozorovanej pri tomto ochorení (Smith a spol., 1992).

Ďalší neuropeptid **somatostatín** má na rozdiel od rastového hormónu a prolaktínu silné imunosupresívne účinky. Inhibuje aktiváciu T-lymfocytov, sekréciu IFN-gama, a tým i tumoricidnú aktivitu makrofágov. Lymfocyty a makrofágy majú okrem receptorov pre somatostatín aj receptory pre **vazoaktívny intestinálny peptid** (VIP) a **substanciu P** (SP). SP zvyšuje cievnu priepustnosť a vyvoláva miestnu vazodilatáciu. To zvyšuje schopnosť zápalových buniek migrovať do miesta zápalu. SP je mitogénom T-lymfocytov, stimuluje fagocytózu makrofágov a chemotaxiu neutrofilov (Cohen a spol., 1994; Weigent a Blalock, 1995). VIP inhibuje produkciu IL-2 T-lymfocytmi, kým SP ju naopak silno stimuluje (Savino a Dardenne, 1995).

Okrem jednotlivých buniek imunitného systému sa peptidové hormóny a neuropeptidy zúčastňujú aj na regulácii funkcií primárnych a sekundárnych lymfoidných orgánov. Tak napríklad hormóny štítnej žľazy, ACTH, prolaktín a rastový hormón stimulujú sekréciu týmusových hormónov, ako je tymulín. Sú známe klinické situácie, pri ktorých je zvýšená produkcia rastového hormónu alebo prolaktínu a táto vyúsťuje aj do zvýšenej sérovej hladiny tymulínu. Na druhej strane znížená produkcia rastového hormónu u detí sa spája s nízkou hladinou tymulínu. Okrem tohto vplyvu neuroendokrinné hormóny pôsobia modulačne aj na týmusové epitelové bunky, proliferáciu tymocytov, expresiu cytokeratínu, produkciu proteínov mimobunkovej hmoty a tým nielen na funkciu, ale aj na celkovú architektúru týmusu (Dardenne a Savino, 1994).

Produkcia cytokínov bunkami neuroendokrinného systému

Mnohé imunoregulačné cytokíny vrátane IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α a IFN-gama významne ovplyvňujú neuroendokrinné funkcie a zúčastňujú sa patogenézy viacerých neurodegeneratívnych chorôb. Ich pôvod v neuroendokrinnom tkanive nebol spočiatku jasný. Keďže ide o relatívne veľké molekuly, ktoré nemôžu prechádzať cez krvno-mozgovú prekážku, a predpokladalo sa, že sa môžu tvoriť len na periférii. Dnes existujú dôkazy, že cytokíny sa do neuroendokrinného systému dostávajú z dvoch zdrojov — syntézou a sekréciou z vlastných buniek a z infiltrujúcich leukocytov. Producentmi cytokínov v CNS sú najmä

Tab. 5. Cytokíny vznikajúce v neuroendokrinnom systéme.
Tab. 5. Cytokines identified in the neuroendocrine system.

Cytokíny Cytokines	Zdroj Source
<i>Prozápalové</i> <i>Proinflammatory</i>	
IL-1, IL-6	Hypofýza, hypotalamus, mikroglia, astrocyty. Pituitary gland, hypothalamus, microglia, astrocytes
TNF- α , IFN- γ , TGF- β	Mikroglia, astrocyty. Microglia, astrocytes.
IFN- α , IFN- β	Astrocyty. Astrocytes.
IL-2, TNF- β , IFN- γ	Infiltrujúce T _H 1-lymfocyty. Infiltrating T _H 1 lymphocytes.
<i>Protizápalové</i> <i>Anti-inflammatory</i>	
IL-4, IL-10	Infiltrujúce T _H 2-lymfocyty. Infiltrating T _H 2 lymphocytes.
TNF – faktor nekrotizujúci nádory, tumour necrosis factor; TGF – transformujúci rastový faktor, transforming growth factor; IFN – interferón, interferon.	

astrocyty a mikroglia, ale aj neuróny napr. v hypofýze a hypotalame. Najlepšie dokumentovaná je zatiaľ syntéza IL-1 a IL-6 v hypofýze a hypotalame (Koenig a spol., 1990; Smith, 1992; Spangelo a spol., 1994). V neuroendokrinnom systéme pôsobia najmä prozápalové a protizápalové cytokíny (tab. 5). Produkcia zápalových cytokínov sa zvyšuje pri infekciách a zápalových procesoch odohrávajúcich sa v nervovom tkanive, kým zvýšená tvorba protizápalových cytokínov sa pozoruje pri remisiách chronických neurodegeneratívnych ochorení (Morganti-Kossmann a spol., 1992; Owens a spol., 1994).

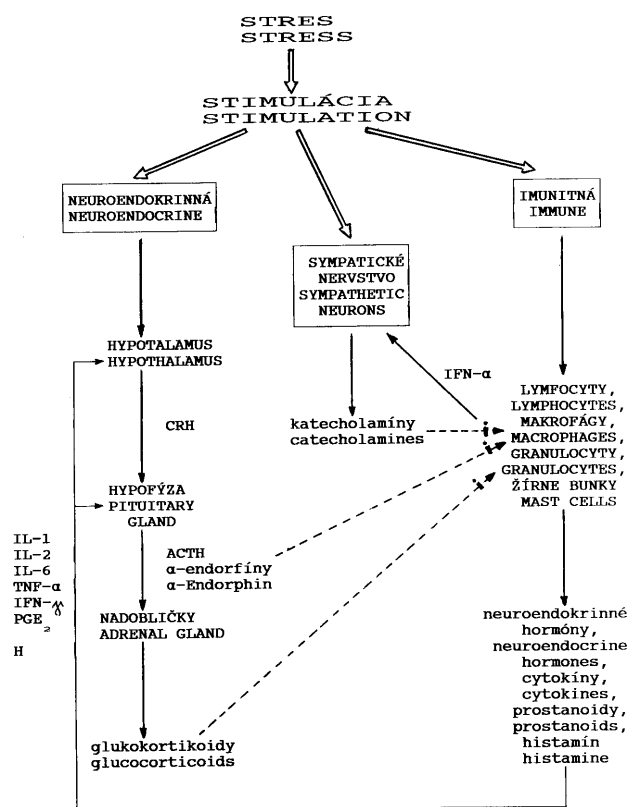
Pôsobenie cytokínov na neuroendokrinný systém

Jeho podstatou je existencia receptorov pre mnohé cytokíny na bunkách neuroendokrinného systému. Prostredníctvom týchto receptorov cytokíny v prvom rade regulujú produkciu neuroendokrinných hormónov. Tak IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α a IFN-gama stimulujú sekréciu ACTH, kým sekréciu TSH s výnimkou IL-2 naopak inhibujú. IL-2 stimuluje aj tvorbu TSH a prolaktínu, kým na produkciu rastového hormónu a luteinizačného hormónu má naopak inhibičný vplyv. Sekréciu prolaktínu a rastového hormónu stimuluje IL-1 a TNF- α , kým IL-6 a IFN-gama pôsobia inhibične (Gonzales a spol., 1990; Artzt a spol., 1993; McCann a spol., 1994). Cytokíny pôsobia pri tom na úrovni hypotalamu aj hypofýzy. Všeobecne možno konštatovať, že pôsobenie cytokínov na neuroendokrinný systém je zatiaľ menej známe ako imunomodulačné účinky neuroendokrinných hormónov. Výnimkou je aktivácia osi hypotalamus—hypofýza—nadobličky prostredníctvom IL-1, IL-2 alebo TNF- α . Glukokortikoidy, ktoré sa pritom sekretujú, slúžia ako spätnoväzbové regulačné molekuly na obmedzenie nad-

merných alebo škodlivých imunitných odpovedí (imunopresívny účinok).

Okrem vplyvu na neuroendokrinné funkcie niektoré cytokíny, ako IL-5, IL-7, IL-9 a TGF- β , sa zúčastňujú aj na regulácii neurónovej diferenciácie, čo naznačuje, že by mohli zasahovať do základných funkcií nervového systému (Savino a Dardenne, 1995).

Funkcie neuroendokrinného systému ovplyvňujú aj niektoré týmusové hormóny. Napr. tymozín- α_1 inhibuje uvoľňovanie CRH a TRH, a tým aj sekréciu ACTH a TSH. Okrem zníženia plazmových hladín ACTH a TSH sa po jeho aplikácii pozoruje aj zníženie hladiny prolaktínu, ale nie rastového hormónu (Weigent a Blalock, 1995). Tým pôsobí opačným smerom ako IL-1 a IL-2, čo naznačuje, že na regulácii sekrécie neuroendokrinných hormónov sa môžu zúčastňovať tak cytokíny, ako aj klasické imunohormóny sekretované z týmusu. Na druhej strane tymopentín (syntetický biologicky aktívny pentapeptid odvodený z tymopoetínu) stimuluje produkciu derivátov POMC, ako je ACTH, β -endorfín a β -lipotropín, ale neovplyvňuje sekréciu iných hormónov hypofýzy a tymulín má stimulačný účinok na produkciu rastového hormónu a prolaktínu (Dardenne a Savino, 1994). To dokazuje, že vplyv týmusových hormónov na neuroendokrinný systém je rovnako zložitý a pleiotropný ako vplyv cytokínov.



Obr. 4. Vztah medzi stresom a imunitnou odpoveďou.
Fig. 4. The relation between stress and immune response.

Obojsmerné interakcie medzi imunitným a centrálnym nervovým systémom

Imunitný systém môže regulačne ovplyvňovať funkciu terčových buniek dvojako: buď prostredníctvom rozpustných mediátorov (protilátky, imunohormóny, cytokíny) alebo priamym kontaktom výkonných buniek (profesionálne fagocyty, NK-bunky, cytotoxické T-lymfocyty). Výsledok ich pôsobenia môže byť pre CNS prospešný (obranná imunitná odpoveď), inertný alebo poškodzujúci (imunopatologická odpoveď), alebo sa môže prejaviť stimuláciou, či inhibíciou určitej funkcie niektorých neurónov.

Podobne aj CNS má dve cesty umožňujúce jeho regulačný kontakt s periférnymi štruktúrami inými ako kostrové svalstvo. Jedna je neuroendokrinná (neuroendokrinné hormóny) a druhá je autonómna (nervové vlákna a neurotransmitery s neuropeptidmi). Biologicky aktívne molekuly, ktoré prenášajú signál na oboch cestách môžu modulovať odpoveď určitých buniek imunitného systému v zmysle stimulácie alebo supresie ich niektorých funkcií, čo sa môže opäť prejaviť buď normálnou alebo abnormálnou imunitnou odpoveďou.

Už relatívne dávno je známe, že autonómny nervový systém, osobitne postgangliové sympatické noradrenergické nervy, inervujú cievne hladké svaly a trabekuly v lymfoidných orgánoch. Dobre dokumentovaná je prítomnosť β -adrenergických, ale aj α -adrenergických receptorov a receptorov pre iné neurotransmitery na lymfocytoch, makrofágoch a granulocytoch. Prítomnosť noradrenergických sympatických a peptidergických nervových vlákien sa dokázala v parenchýme primárnych (týmus, kostná dreň) a sekundárnych (slezina, lymfatické uzliny, MALT — lymfoidné tkanivo spojené so sliznicou) lymfoidných orgánoch. Neurotransmitery, ktoré sa dostávajú do kontaktu so svojimi receptormi na bunkách imunitného systému, vznikajú ako parakrinné sekrečné produkty, ale aj ako synaptické mediátory (Felten, 1988; Ader a spol., 1990).

Interakcia medzi imunitným a nervovým systémom sa uskutocňuje za fyziologických aj patologických podmienok. Z tých druhých je pomerne najviac poznatkov o vplyve psychosociálneho a chirurgického stresu na imunitnú odpoveď a o účasti imunitných mechanizmov v patogenéze viacerých neurodegeneračných a iných neurologických chorôb.

Stres a imunitný systém

Na udržiavanie fyzického a psychického zdravia každého jedinca sa zúčastňuje integrovaná súhra prospešnej regulácie metabolických a fyziologických procesov prostredníctvom nervového, endokrinného a imunitného systému. Ide o dynamickú rovnováhu, ktorá v určitých hraniciach zabezpečuje optimálne podmienky pre zdravú existenciu organizmu vrátane obrany pred vonkajšími aj vnútornými škodlivými faktormi, ktoré by mohli takúto rovnováhu, čiže *homeostázu* porušiť. Podľa pôvodnej Selyho definície porušenie homeostázy sa označuje ako *stres*. Vyvolávajú ho *stresory*, čiže skutočné alebo očakávané faktory (fyzikálne, chemické, biologické, psychické alebo psychosociálne), ktoré môžu ohroziť homeostázu organizmu (Chrousos a Gold, 1992; Kusnecov a Rabin, 1994).

Stresory sa dajú rozdeliť na dve veľké skupiny:

a) *kognitívne* (vnímateľné zmyslami), ako je poranenie, popálenie, krvácanie, chirurgický výkon, choroba, strach, úzkosť, úmrtie blízkej osoby atď.,

b) *nekognitívne* (nevnímateľné zmyslami), ako je aktivácia imunitného systému napr. pri infekcii, poškodení tkaniva ionizujúcim žiarením, autoimunitnými alebo inými imunopatologickými procesmi.

Ak sa stres pokladá za porušenie homeostázy, potom imunitná odpoveď je stresom a antigén je špecifický stresorový stimul. Imunitná odpoveď vyvoláva rovnaké neuroendokrinné a neurotransmiterové zmeny ako ostatné stresory (Bateman a spol., 1989; Dunn, 1993), len na ich iniciácii sa zúčastňujú bunky imunitného systému a ich signálové molekuly (obr. 4). Každý stres má za následok aktiváciu neuroendokrinného systému, osobitne osi hypotalamus—hypofýza—nadobličky, a sympatikového nervstva. Ak však ide o stresory, ktoré nie je schopný rozpoznať centrálny ani periférny nervový systém, musí sa do tohto mechanizmu zapojiť imunitný systém. Jeho bunky registrujú v organizme prítomnosť baktérií, vírusov, nádorov, antigénov a iných nekognitívnych stresorov, proti ktorým navodzujú imunitnú odpoveď. Počas nej produkujú nielen protilátky, ale aj cytokíny, prostanoidy, neuroendokrinné hormóny a ďalšie mediátory. Tieto pôsobia lokálne alebo aktivujú neuroendokrinný systém a sympatické nervstvo. Výsledkom tejto aktivácie je zvýšená produkcia ACTH, endorfínov, glukokortikoidov a katecholamínov, ktoré všetky majú výrazný imunosupresívny účinok. V tomto mechanizme imunitný systém využíva niektoré hormóny a neurotransmitery ako spätnoväzbové molekuly na reguláciu a ukončenie svojej špecifickej aktivity. Imunosupresívne mediátory sa však tvoria aj pri stresoch vyvolaných kognitívnymi stresormi, a preto môžu následne vyvolať nežiaduce zníženie odpovedavosti imunitného systému aj na nekognitívne stimuly.

Účinky stresu na imunitnú odpoveď všeobecne závisia od jeho povahy, trvania a intenzity. Psychický a chirurgický stres zvyčajne vyvolávajú výraznú imunosupresiu vyúsťujúcu do zvýšenej náchylnosti najmä na infekčné a nádorové ochorenia (Rabin a spol., 1989; Cohen a Williamson, 1991; DeGiorgi a Altomare, 1992; Blalock, 1994a; Savino a Dardenne, 1995). Túto skutočnosť dokazuje množstvo výsledkov dosiahnutých v pokusoch s experimentálnymi zvieratami, ako aj pri psychosomatických klinických pozorovaniach.

Medzi najťažšie psychické stresy patrí strata životného partnera. Napríklad sa zistilo, že mortalita a morbidita vdovcov a vdov najmä na nádorové choroby a ťažké infekcie v prvom roku po smrti ich partnera je výrazne zvýšená (Dorian a Garfinkel, 1987). Známe sú už aj mnohé bunkové a molekulové príčiny takejto defektnej odpovede imunitného systému. V tomto smere klasickými sú štúdie s dobrovoľníkmi — študentmi lekárskej fakulty (Kiecolt-Glaser a spol., 1984; Kiecolt-Glaser a Glaser, 1986), v ktorých sa dokázalo, že títo študenti majú pred skúškami (v porovnaní s predskúškovým obdobím) zníženú odpoveď periférnych lymfocytov na mitogény, aktivitu NK, produkciu interferónu-gama stimulovanými lymfocytmi a znížené percento pomocných T-lymfocytov v krvi. Tieto defekty sa pre krátkosť sledovaného obdobia neprejavujú zvýšeným výskytom infekčných ochorení. Podobné defekty sa zistili aj u ľudí počas rozvodového konania (Kiecolt-Glaser a spol., 1993), pri očakávaní výsledku testu na infekciu vírusom imunitnej nedostatočnosti vyvolávajúcím AIDS (Ironson a spol., 1990) a pri ďalších mentálnych stresoch.

Aj vážne poškodenie tkanív pri popáleniach, rôznych traumatických príhodách alebo po ťažkom chirurgickom výkone zvyčajne vyvolá zníženie odpovedavosti imunitného systému. Presný mechanizmus tejto imunopresie nie je známy, ale predpokladá sa, že

medzi jej príčinami je veľmi nízka hladina fibronektínu, opsonínu, ktorý uľahčuje činnosť profesionálnych fagocytov (Stevens a spol., 1986); znížená produkcia IL-2, kľúčového cytokínu regulujúceho špecifickú bunkovú imunitu (Mannick, 1987); zvýšené uvoľňovanie histamínu z poškodeného tkaniva; zmeny v neuroendokrinnnej regulácii, prípadne ďalšie (DeGiorgi a Altomare, 1992).

Zaujímavé je zistenie, že intenzívny tréning vrcholových atlétov tiež vyvoláva sekundárne imunodeficiencie prejavujúce sa nadmerným výskytom oportunistických a iných infekcií, kým mierny tréning má na imunitný systém skôr povzbudivý účinok (Fitzgerald, 1988).

Na základe doterajších poznatkov možno všeobecne povedať, že dlhotrvajúci stres spôsobuje supresiu viacerých imunitných ukazovateľov, kým krátkodobý stres vyvoláva skôr zvýšenie ich aktuálnej kapacity. Hodnotenie vplyvu psychického stresu na funkcie imunitného systému je pri klinických štúdiách veľmi zložitá, pretože pri ňom spolupôsobí množstvo premenných faktorov, ktoré môžu byť u každého jedinca odlišné. Treba pri tom uvažovať aj s jeho celkovým zdravotným stavom. Takýto vplyv bude u imunologicky kompromitovaných ľudí určite silnejší ako u zdravých ľudí. Podstatne väčšie zmeny sa budú preto pozorovať u starých ako u mladých ľudí, u pacientov liečených cytostatikami alebo radiačnou terapiou, u osôb s primárnymi alebo sekundárnymi imunodeficienciami.

Interakcie medzi psychickými a imunologickými procesmi skúma *psychoneuroimunológia* (Ader, 1981; Solomon, 1987; Rabin a spol., 1989). Niektorí autori však pre tento hraničný vedný odbor používajú aj názov *psychoimunológia* (Blalock a Smith, 1985a), prípadne pre jeho súčasť hraničiacu so psychiatriou názov *imunopsychiatria* (Jankovič, 1989). Komplexné bunkové a molekulové interakcie medzi nervovým, endokrinným a imunitným systémom za normálnych a patologických podmienok študuje *neuroendokrinná imunológia (neuroendocrineimmunology)* alebo skráteno *neuroimunológia* (Brines, 1994; Savino a Dardene, 1995).

Neuroimunologické choroby

Neuroimunologické choroby sú prejavom abnormálnej interakcie nervového a imunitného systému a dôkazom, že imunitnej kontrole podlieha aj mozog podobne ako ktorýkoľvek iný orgán alebo tkanivo. Možno ich rozdeliť na dve veľké skupiny. Do prvej skupiny patria choroby, pri ktorých dochádza k poškodzovaniu nervového tkaniva a ktoré majú vo svojej patogenéze výraznú autoimunitnú zložku. Veľmi často možno pri nich zistiť genetickú predispozíciu spojenú s HLA-komplexom. Do druhej skupiny sa dajú zaradiť choroby, ktoré postihujú súčasne nervový aj imunitný systém, pričom autoimunitná zložka nie je taká výrazná alebo vôbec nie je prítomná (Cavagnaro a spol., 1988).

Poškodenie nervového tkaniva môže vzniknúť pri imunitnej odpovedi na jeho infekciu alebo pri autoimunitných procesoch, keď sa dokazujú autoprotilátky proti rôznym antigénom nervového tkaniva a tieto antigény vyvolávajú u postihnutých pacientov reakcie oneskorenej precitlivosti, čo dokazuje, že v autoimunitnom procese sa angažuje aj špecifická bunková imunita. Typickými príkladmi sú choroby, ako skleróza multiplex, myastenien gravis, amyelotrofická laterálna skleróza, Parkinsonova choroba, demencia, depresia a schizofrénia (Barnes, 1986; Jankovič, 1989; Rabin a spol., 1989). Pri týchto chorobách sa v CNS nachádzajú zvýšené koncentrácie niektorých

cytokínov, napr. pri skleróze multiplex je to IL-1, IL-2, TNF- α , TNF- β , IFN-gama alebo pri Alzheimerovej chorobe IL-1, IL-6 a nervový rastový faktor (Morganti-Kossmann a spol., 1992; Eikelenboom a spol., 1994). Je však pravdepodobné, že ich výskyt súvisí skôr s rozvíjajúcim sa zápalom ako s primárnou príčinou ochorenia.

Druhú skupinu tvoria choroby s abnormalitami v nervovom aj imunitnom systéme. Ide zvyčajne o choroby z imunitnej precitlivosťou spojené so psychickými alebo neurologickými symptómami (bronchiálna astma, uveitída, reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus a podobne). Podľa účasti psychickej zložky možno napr. reumatoidnú artritídu rozdeliť do dvoch typov. Prvý typ choroby má akútny začiatok s rýchlou progresiou symptómov. Jej vznik sa najčastejšie spája so závažným psychickým stresom, pričom celkom zrejme chýba dedičná predispozícia na reumatoidnú artritídu. Pri druhom type choroby je začiatok pomalý s postupnou progresiou symptómov, bez súvislosti s identifikovateľným psychickým stresom, ale s hereditárnou predispozíciou, o čom svedčí familiárna agregácia ochorenia (Heřmánek a Rovenský, 1996; Juránková, 1996).

Objasnenie interakcií medzi neuroendokrinným a imunitným systémom za patologických situácií môže byť významné aj z hľadiska nových terapeutických prístupov. Ako príklad možno uviesť systémový lupus erythematosus (SLE). Ukázalo sa, že u ľudí, ako aj u myši (NzBxNZW) F_1 , ktoré sú experimentálnym modelom SLE, klinické a laboratórne parametre tejto choroby sú zvyčajne priamo úmerné hyperprolaktinémii (Jara a spol., 1992). Aplikácia bromokriptínu, inhibítora biosyntézy prolaktínu a dopamínového agonistu myšiam (NzBxNZW) F_1 zlepšila ich klinický stav a súčasne predĺžila ich priemernú dĺžku života (McMurray a spol., 1991). Bromokriptín má okrem toho aj preventívny účinok na vznik experimentálnej alergickej encefalomyelitídy, typického demyelinizačného ochorenia tiež spojeného s abnormálnou produkciou prolaktínu (Ruskin a spol., 1991). Tento poznatok ukazuje novú stratégiu pri liečbe SLE a demyelinizačných ochorení založenú na modulácii produkcie prolaktínu (Savino a Dardenne, 1995).

Dá sa však predpokladať, že aj ďalšie poznatky o interakciách medzi nervovým, endokrinným a imunitným systémom môžu nájsť terapeutické uplatnenie. Medzi takéto patria:

- Využitie α -MSH ako antagonistu zápalových účinkov IL-1 (Dulaney a spol., 1992).
- Imunosupresívny účinok opiátového antagonistu naltrindolu výrazne predlžujúceho prežitie transplantovanej obličky (Arakawa, 1992).
- Ulahčenie rekonštitúcie ľudského imunitného systému u myši s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou (SCID) prostredníctvom rastového hormónu (Murphy a spol., 1992).
- Významné protinádorové účinky nového cytokínu supresívneho objaveného v hypofýze (Ban a spol., 1993).

Záver

Aký je základný vzťah medzi imunitným a neuroendokrinným systémom? Imunitný systém premieňa nekognitívne stimuly na biochemické informačné molekuly (cytokíny, neuroendokrinné hormóny a neuropeptidy), ktoré prenášajú potrebnú informáciu do neuroendokrinného systému. Výsledkom sú potom príslušné fyziologické, prípadne patofyziologické a psychologické zmeny.

Centrálny a periférny nervový systém zase premieňa kognitívne stimuly na hormóny, neurotransmitery a cytokíny, ktoré ovplyvňujú bunky imunitného systému. Výsledkom je modulácia (stimulácia alebo supresia) imunitných odpovedí prejavujúca sa zmenou rezistenciou organizmu najmä proti infekčným, nádorovým a autoimunitným chorobám.

Na základe týchto vlastností sa možno pozeráť na imunitný systém ako na senzorový orgán (Blalock, 1984, 1994 a) alebo pohyblivý mozog (Blalock a Smith, 1985 b). Sú to však dva krajné názory, aj keď senzorová funkcia, ktorá umožňuje vnímať vonkajšie a vnútorné stresové faktory nerozpoznateľné ostatnými zmyslami, je kľúčovou funkciou imunitného systému. Z fyziologického hľadiska nervový, endokrinný a imunitný systém tvoria jeden vzájomne mnohostranne prepojený superinformačný systém, pričom každý z nich má aj svoju nezastupiteľnú funkciu. Je preto pravdou, že imunitný systém možno považovať za náš šiesty zmysel, ale súčasne aj za výkonný obranno-adaptačný orgán. Za fyziologických podmienok sa významnou mierou zúčastňuje na udržovaní homeostázy, celistvosti a jedinečnosti organizmu každého jedinca, ale pri svojich abnormálnych aktivitách ju môže priamo poškodzovať.

Literatúra

- Ader R. (Ed.):** Psychoneuroimmunology. New York, Acad. Press 1981, 661 s.
- Ader R., Felten D., Cohen N.:** Interaction between the brain and the immune system. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, 1990, s. 561–602.
- Arakawa K., Akami T., Okamoto M., Oka T., Nagase H., Matsumoto S.:** The immunosuppressive effect of μ -opioid receptor agonist on rat renal allograft survival. *Transplantation*, 53, 1992, s. 951–953.
- Artz E., Buric R., Stelzer G., Stalla J., Sauer J., Renner U., Stalla G.K.:** Interleukin involvement in anterior pituitary cell growth regulation: effects of IL-2 and IL-6. *Endocrinology*, 132, 1993, s. 459–467.
- Ban E.M., Propst S.M., Blalock J.E., LeBoeuf R.D.:** Identification of suppressin-producing cells in the rat pituitary. *Endocrinology*, 133, 1993, s. 241–247.
- Barnes P.:** Nervous system and immune system disorders linked in a variety of diseases. *Science*, 232, 1986, s. 160–161.
- Bateman A., Singh A., Kral T., Solomon S.:** The immuno-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr. Rev.*, 10, 1989, s. 92–112.
- Berczi I.:** The immunology of prolactin. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 10, 1992, s. 196–219.
- Besedovsky H.O., DelRey A.E., Sorkin E.:** Immune-neuroendocrine interactions. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 750s–754s.
- Besedovsky H., Sorkin E., Keller M., Muller J.:** Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150, 1975, s. 466–470.
- Besedovsky H., Sorkin E., Keller M., Muller J.:** Hypothalamic changes during the immune response. *Europ. J. Immunol.*, 7, 1977, s. 323–325.
- Blalock J.E.:** The immune system as a sensory organ. *J. Immunol.*, 132, 1984, s. 1067–1070.
- Blalock J.E.:** Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem. Immunol.*, 52, 1992, s. 1–14.
- Blalock J.E.:** The immune system, our sixth sense. *The Immunologist*, 2, 1994 a, s. 8–15.

- Blalock J.E.:** The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today*, 15, 1994 b, s. 504—511.
- Blalock J.E., Smith E.M.:** Human leukocyte interferon: Structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormones and endorphins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 1980, s. 5972—5974.
- Blalock J.E., Smith E.M.:** A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. *Fed. Proc.*, 44, 1985 a, s. 429—436.
- Blalock J.E., Smith E.M.:** The immune system: our mobile brain?
- Blalock J.E., Stanton J.D.:** Common pathways of interferon and hormonal action. *Nature*, 263, 1980, s. 406—408.
- Brines R.:** Neuroendocrine Immunology *today*. *Immunol. Today*, 15, 1994, s. 503.
- Carr D.J.J.:** The role of endogenous opioids and their receptors in the immune system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 198, 1991, s. 710—720.
- Carr D.J.J.:** Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. S. 49—83. In: Blalock J.E. (Ed.): *Neuroimmunoendocrinology: Chemical Immunology*. Vol. 52. 2nd ed. Basel, Karger 1992, s. 49—83.
- Cavagnaro J., Waterhouse G.A.W., Lewis R.M.:** Neuroendocrine-immune interactions: immunoregulatory signals mediated by neurohumoral agents. *Year Immunol.*, 3, 1988, s. 228-246.
- Clarke B.L., Gerhardt B.M., Blalock J.E.:** Immune-derived adrenocorticotropin stimulates steroidogenesis in a coculture system. *Endocrinology*, 132, 1993, s. 983—988.
- Cohen N., Ader R., Felten D.L.:** Psychoneuroimmunology. S. 465—494. In: Sigal L.H., Ron Y. (Eds.): *Immunology and Inflammation*. New York—St. Louis—London—Paris—Tokyo, McGraw—Hill, Inc., 1994.
- Cohen S., Williamson G.M.:** Stress and infectious disease in humans. *Psychol. Bull.*, 109, 1991, s. 5—24.
- Coutelier J.P., Kehrl J.H., Bellur S.S., Kohn L.D., Notkins A.L., Prabhakar B.S.:** Binding and functional effects of thyroid stimulating hormone in human immune cells. *J. Clin. Immunol.*, 10, 1990, s. 204—210.
- Dardenne M., Savino W.:** Control of thymus physiology by peptidic hormones and neuropeptides. *Immunol. Today*, 15, 1994, s. 518—523.
- DeGiorgi L., Altomare D.:** Modification of the immune system following mental and physical stress. *Bull. Inst. Pasteur*, 90, 1992, s. 99—107.
- Dorian B., Garfinkel P.E.:** Stress, immunity and illness. *Psychol. Med.*, 17, 1987, s. 393—407.
- Dulaney R., Macaluso A., Woerner J., Hiltz M.E., Catania A., Lipton J.M.:** Changes in peripheral inflammation induced by central actions of an a-MSH analog of endogenous pyrogen. *Progr. Neuroendocrine Immunol.*, 5, 1992, s. 179—186.
- Dunn A.J.:** Infection as a stressor: A cytokine-mediated activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis? *Ciba Found. Symp.*, 172, 1993, s. 226—242.
- Eikelenboom P., Zhan S.S., Van Gool W.A., Allsop D.:** Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trend Pharm. Sci.*, 15, 1994, s. 447—450.
- Felten S.Y., Felten D.L., Bellinger D.L., Carlson S.L., Ackerman K.:** Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid organs. *Prog. Allergy*, 43, 1988, s. 14—36.
- Fitzgerald L.:** Exercise and the immune system. *Immunol. Today*, 9, 1988, s. 337—339.
- Fu Y-K., Arkins S., Fuh G., Cunningham B.C., Well J.A., Fong S., Cronin M. J., Dantzer R., Kelley K.W.:** Growth hormone augments superoxide anion secretion of human neutrophils by binding to the prolactin receptor. *J. Clin. Invest.*, 89, 1992, s. 451—457.
- Gala R.R.:** Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 198, 1991, s. 513—527.
- Galin F.S., LeBoeuf R.D., Blalock J.E.:** A lymphocyte mRNA encodes the adrenocorticotropin/b-lipotropin region of the pro-opiomelanocortin gene. *Prog. Neuroendocrine Immunol.*, 3, 1990, s. 205—208.
- Galin F.S., LeBoeuf R.D., Blalock J.E.:** Corticotropin – releasing factor up-regulates expression of two truncated pro-opiomelanocortin transcripts in murine lymphocytes. *J. Neuroimmunol.*, 31, 1991, s. 51—58.
- Gonzales M.C., Riedel M., Rettori V., Yu W.H., McCann S.M.:** Effect of recombinant human gamma-interferon on the release of anterior pituitary hormones. *Prog. Neuroendocrinol. Immunol.*, 3, 1990, s. 49—54.
- Habaud O., Lissitzky S.:** Thyrotropin-specific binding to human peripheral blood monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 7, 1977, s. 79—87.
- Harbour D.V., Leon S., Keating C., Hughes T.K.:** Thyrotropin modulates B-cell function through specific bioactive receptors. *Prog. Neuroendocrinol. Immunol.*, 3, 1990, s. 266—276.
- Heřmánek S., Rovenský J.:** Psychoimmunologické aspekty v reumatológii. S. 449—455. In: Rovenský J. a spol. (Eds.): *Reumatológia v teórii a praxi*. IV. Martin, Osveta 1996.
- Chrousos G.P., Gold P.W.:** The concept of stress and stress system disorder: Overview of physical and behavioral homeostasis. *J. Amer. med. Ass.*, 267, 1992, s. 1244—1252.
- Ironson G., La Perriere A., Antoni M., O'Hearn P., Schniederman N., Klimas N., Flecher M.:** Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and reaction to news of HIV-1 antibody status. *Psychosom. Med.*, 52, 1990, s. 247—270.
- Jain R., Zwicker D., Hollander C.S., Brand H., Saperstein A., Hutchinson B., Brown C., Audhya T.:** Corticotropin — releasing factor modulates the immune response to stress in the rat. *Endocrinology*, 128, 1991, s. 1329—1336.
- Jankovič B.D.:** Neuroimmunomodulation: facts and dilemmas. *Immunol. Lett.*, 21, 1989, s. 101—118.
- Jara L.J., Gomez-Sanchez C., Silveira L.H., Fraga A., Lavallo C.:** Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease. *Amer. J. Med. Sci.*, 303, 1992, s. 222—226.
- Juránková E.:** Úloha interakcií imunitného a neuroendokrinného systému v patogenéze autoimunitných chorôb. S. 134—143. In: Rovenský J. a spol. (Eds.): *Reumatológia v teórii a praxi*. IV. Martin, Osveta 1996.
- Kao T.L., Supowit S.C., Thompson E.A., Meyer W.J.:** Immunoreactive growth hormone production by human lymphocyte cell lines. *Cell Mol. Neurobiol.*, 12, 1992, s. 483—498.
- Kavelaars A., Ballieux R.E., Heijnen C.J.:** The role of interleukin-1 in the CRF- and AVP-induced secretion of beta-endorphin by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.*, 142, 1989, s. 2338—2342.
- Kelley K.W.:** Growth hormone, lymphocytes, and macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 35, 1989, s. 705—713.
- Kiecolt-Glaser J.K., Garner W., Speicher C.E., Penn G., Glaser R.:** Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom. Med.*, 46, 1984, s. 7—14.

- Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R.:** Psychological influences on immunity. *Psychosomatics*, 27, 1986, s. 621–624.
- Kiecolt-Glaser J.K., Malarkey W.B., Chee M.A., Newton T., Cacioppo J.T., Mao H.Y., Glaser R.:** Negative behavior during marital conflict is associated with immunological down-regulation. *Psychosom. Med.*, 55, 1993, s. 395–409.
- Kusnecov A.W., Rabin B.S.:** Stressor-induced alterations of immune function: Mechanisms and issues. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 105, 1994, s. 107–121.
- Mc Cann S.M., Karanth S., Kamat A., Dees W.L., Lyson K., Gimeno M., Rettori V.:** Induction of cytokines of the pattern of pituitary hormone secretion in infection. *Neuroimmunomodulation*, 1, 1994, s. 2–13.
- Mc Murray R., Keisler D., Kanuckel K., Izui S., Walker S.E.:** Prolactin influences autoimmune disease activity in female B/W mouse. *J. Immunol.*, 147, 1991, s. 3780–3787.
- Montgomery D.W., Shen G.K., Ulrich E.D., Steiner L.L., Parrish P.R., Zukoski, C.F.:** Human thymocytes express a prolactin-like messenger ribonucleic acid and synthesize bioactive prolactin-like proteins. *Endocrinology*, 131, 1992, s. 3019–3026.
- Morganti-Kossmann M.C., Kossmann T., Wahl S.M.:** Cytokines and neuropathology. *Trends Pharm. Sci.*, 13, 1992, s. 286–291.
- Murphy W.J., Durum S.K., Longo D.L.:** Human growth hormone promotes engraftment of murine or human T cell in severe combined immunodeficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 1992, s. 4481–4485.
- Owens T., Renno T., Taupin V., Krakowski M.:** Inflammatory cytokines in the brain: does the CNS shape immune responses? *Immunol. Today*, 15, 1994, s. 566–571.
- Provinciali M., DiStefano G., Fabris N.:** Improvement in the proliferative capacity and natural killer cell activity of murine spleen lymphocytes by thyrotropin. *Int. J. Immunopharm.*, 14, 1992, s. 865–870.
- Rabin B.C., Cohen S., Ganguli R., Lysle D.T., Cunnick J.E.:** Bidirectional interaction between the central nervous system and the immune system. *CRC Crit. Rev. Immunol.*, 9, 1989, s. 279–312.
- Rovenský J., Buc M., Lojda Z., Ružičková M., Blažičková S., Rauová L., Miština T., Vigaš M., Lackovič V.:** Effect of domperidone-induced hyperprolactinemia on selected immune parameters in healthy women. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 43, 1991, s. 221–227.
- Rovenský J., Ferenčík M., Vigaš M.:** Effect of domperidone-induced hyperprolactinemia on the activity of some lysosomal enzymes in peripheral polymorphonuclear leukocytes of healthy women. *Int. J. Immunother.*, 12, 1996, s. 25–31.
- Ruskin P.N., Massacesi L., Doolittle T.K., Hauser S.L.:** The role of prolactin in autoimmune demyelination: Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. *Ann. Neurol.*, 29, 1991, s. 542–547.
- Savino W., Dardenne M.:** Immune-neuroendocrine interactions. *Immunol. Today*, 16, 1995, s. 318–322.
- Sibinga N.E.S., Goldstein A.:** Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.*, 6, 1988, s. 219–249.
- Smith E.M.:** Hormonal activities of cytokines. *Chem. Immunol.*, 52, 1992, s. 154–169.
- Smith E.M., Blalock J.E.:** Human lymphocyte production of ACTH and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 1981, s. 7530–7534.
- Smith E.M., Galin F.S., LeBoeuf R.D., Coppenhaver D.H., Harbour D.V., Blalock J.E.:** Nucleotide and amino acid sequence of lymphocyte derived corticotropin: Endotoxin induction of a truncated peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 1990, s. 1057–1060.
- Smith E.M., Hughes T.K., Jr., Hashemi F., Stefano G.B.:** Immunosuppressive effect of corticotropin and melanotropin and their possible significance in human immunodeficiency virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 1992, s. 782–786.
- Smith E.M., Morrill A.C., Meyer W.J., Blalock J.E.:** Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature*, 322, 1986, s. 881–882.
- Smith J.A.:** Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J. Leukoc. Biol.*, 56, 1994, s. 672–686.
- Solomon, G. F.:** Psychoneuroimmunology: Interaction between central nervous system and immune system. *J. Neurosci. Res.*, 18, 1987, s. 1–9.
- Spangelo B.L., DeHolt P.D., Kalabay L., Bond B.R., Arnaud P.:** Neuro-intermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: effect of lipopolysaccharide and interleukin-1b. *Endocrinology*, 135, 1994, s. 556–563.
- Thorat S.P., Thatte U.M., Pai N., Dahanukar S.A.:** Effect of prolactin on neutrophils and monocytes. *Acta Haematol.*, 89, 1993, s. 219–220.
- Varma S., Sabharwal P., Sheridan J.F., Malarkey W.B.:** Growth hormone secretion by human peripheral blood mononuclear cells detected by an enzyme-linked immunoplate assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 1993, s. 9–53.
- Weigent D.A., Baxter J.B., Wear W.E., Smith L.R., Bost K.L., Blalock J.E.:** Production of immunoreactive growth hormone by mononuclear leukocytes. *FASEB J.*, 2, 1988, s. 2812–2818.
- Weigent D.A., Blalock J.E.:** Structural and functional relationships between the immune and neuroendocrine systems. *Bull. Inst. Pasteur*, 87, 1989, s. 61–92.
- Weigent D.A., Blalock J.E.:** The production of growth hormone by subpopulations of rat mononuclear leukocytes. *Cell. Immunol.*, 135, 1991, s. 55–65.
- Weigent D.A., Blalock J.E.:** Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J. Leukoc. Biol.*, 57, 1995, s. 137–150.
- Zurawski G., Benedik M., Kamp B.J., Abrams J.S., Zurawski S.M., Lee F.D.:** Activation of mouse T-helper cells induces abundant pre-proenkephalin mRNA synthesis. *Science*, 232, 1986, s. 772–775.

Do redakcie došlo 22.10.1996.

K realizácii a uverejneniu prác, ktoré boli prednesené na 1. martinských neuroimunologických dňoch, ktoré sa konali v Martine 24. a 25. mája 1996, sponzorsky prispela firma Pharmacia&Upjohn (Zochova 5, 811 03 Bratislava, tel. 07/5319 311–2, fax: 07/5319 806).