

zagrożenia. Jednak aktywność układu odpornościowego jest wysoce kosztowna dla organizmu pod względem energetycznym – ocenia się, że typowa odpowiedź immunologiczna przeciwko patogenom zwiększa metabolizm człowieka o ok. 30% w porównaniu do stanu spoczynkowego. Układ nerwowy, niejako przygotowując się na potencjalny atak i regulując odpowiedź, może znacząco podnieść wydajność i skuteczność działania układu odpornościowego, oferując mu szybkość działania oraz przewidywanie skutków reakcji na podstawie nauczonych wzorców w przeszłych zdarzeniach, jak zakażenia czy uszkodzenia tkanek, dlatego rozwinięcie mechanizmów kooperacji między układem nerwowym a układem odpornościowym było ewolucyjnie korzystne.

17.1.1. Unerwienie narządów limfatycznych – wpływ neuroprzekazników na komórki układu odpornościowego

Narządy limfatyczne są unerwione przez zakończenia nerwowe noradrenergiczne, cholinergiczne i peptyderygiczne, z których najczęściej występują zazwojowe włókna noradrenergiczne. Zakończenia nerwowe mogą tworzyć ścisłe połączenia z limfocytami i makrofagami, przypominające synapsy. Zarówno limfocyty, jak i makrofagi mają receptory adrenergiczne (α_1 , α_2 , oraz β_2), peptyderygiczne oraz opioidowe. Spośród receptorów adrenergicznych najlepiej poznana i najliczniejszą grupą są receptory β_2 -adrenergiczne.

Noradrenalina przez wiązanie z tymi receptorami aktywuje kaskadę kinaz, w tym między innymi kinazę białkową A. Bezpośrednim efektem działania noradrenaliny na limfocyty T, obserwowanym *in vitro*, jest zahamowanie proliferacji w odpowiedzi na bodziec, zahamowanie wytwarzania IL-2 oraz IFN- γ . Makrofagi odpowiadają na pobudzenie receptorów β -adrenergicznych lub opioidowych zmniejszonym wytwarzaniem IL-6. Odpowiedź limfocytów B jest bardziej zróżnicowana. Pobudzenie β_2 -adrenoreceptorów hamuje ich proliferację, indukowaną np. przez produkty bakteryjne (LPS) lub przeciwciała anty-Ig, ale wzmacnia proliferację w odpowiedzi na mitogen szkarłatki i jonomycynę.

W tkance limfatycznej związanej z przewodem pokarmowym GALT (rozdział 15) odkryto bezpośrednie połączenia zakończeń nerwowych i komórek tucznych. Sygnał idący drogą nerwową jest wystarczający do degranulacji komórki tucznej. Wyjaśnia to mechanizm wywołania ataku astmy u osoby uczulonej na pyłki na sam widok kwitnącej łąki czy pylących drzew.

17.1.2. Rola układu odpornościowego w odczuwaniu bólu

Ból jest sygnałem alarmowym, który informuje o uszkodzeniach tkanek, w tym także spowodowanych przez czynniki infekcyjne i zapalenie. W odczuwanie bólu, czyli nocycępcję, zaangażowane są wyspecjalizowane neurony, które

reagują na uszkodzenie tkanki, zmianę temperatury i mediatorzy uczestniczące w zapaleniu, takie jak bradykinina, histamina czy cytokiny (ryc. 17.1). Wykazano, że cytokiny prozapalne, a zwłaszcza TNF- α i IL-1 β , działają bezpośrednio na nocycępcy, stymulując odczuwanie bólu. Pełni to istotną funkcję w błyskawicznej transmisji sygnału o zagrożeniu do mózgu. Do cytokin, które przekazują sygnał wzmagający odczuwanie bólu, należą IL-6 oraz IL-1 β . Wykazano, że podobne pro-algezyjne (probólowe) działanie mają niektóre chemokiny (ryc. 17.1). Należy podkreślić, że układ odpornościowy odgrywa ambiwalentną rolę w odczuwaniu bólu. IL-10, hamując odpowiedź immunologiczną, zgodnie z logiką zmniejsza odczuwanie bólu, działając zarówno bezpośrednio na neurony, jak i zmniejszając wytwarzanie prozapalnych cytokin. Limfocyty po dostaniu się w miejsce objęte zapaleniem wydzielają endogenne opioidy, głównie β -endorfinę, które zmniejszają stan pobudzenia bólowego wywołany przez czynniki prozapalne (ryc. 17.2). Limfocyty zawierające mRNA dla proopiomelanokortyny (POMC), prekursora między innymi β -endorfiny, zasiedlają głównie węzły limfatyczne – są to przede wszystkim limfocyty T pamięci. β -endorfina jest magazynowana w komórce w pęcherzykach i wydzielana po dostaniu się limfocytu do miejsca objętego zapaleniem. Czynniki uwalniającymi ten endogenny środek przeciwbólowy są IL-1 β i kortykoliberyna (*corticotropine releasing hormone*, CRH), ale tylko przy współistniejącym zapaleniu. POMC ulega ekspresji także w makrofagach. Inne białko prekursorowe – proenkefalina – jest obecne w limfocytach B i T.

17.2. Interakcje układu odpornościowego z układem endokrynowym

17.2.1. Rola hormonów w układzie odpornościowym

Układ odpornościowy dzięki zdolności do niezależnego od gruczołów dokrewnych wytwarzania hormonów często jest uznawany za ich znaczące ektopowe źródło. Należy jednak pamiętać, że synteza hormonów w limfocytach nie jest konstytutywna, ale najczęściej ma miejsce po zadziałaniu bodźca, np. o charakterze zapalnym. Innym ważnym aspektem jest fakt często pomijany w badaniach nad rolą hormonów wytwarzanych przez komórki układu odpornościowego – nie dostają się one w znaczącym stężeniu do krwiobiegu (jak z gruczołów dokrewnych), ale raczej działają auto- i parakrynowo, dlatego komórki układu odpornościowego reagują nie tylko na wszystkie zmiany homeostazy sygnalizowane przez gruczoły wydzielania wewnętrznego, lecz także na sygnały pochodzące od nich samych. Jest to możliwe dzięki receptorom hormonów, które mają komórki układu odpornościowego (tabela 17.1).