

IMUNITA – NEJEN VÝZNAMNÝ PATOGENETICKÝ FAKTOR, ALE I NEDÍLNÁ SOUČÁST PSYCHONEUROENDOKRINO-IMUNITNÍCH REGULACÍ

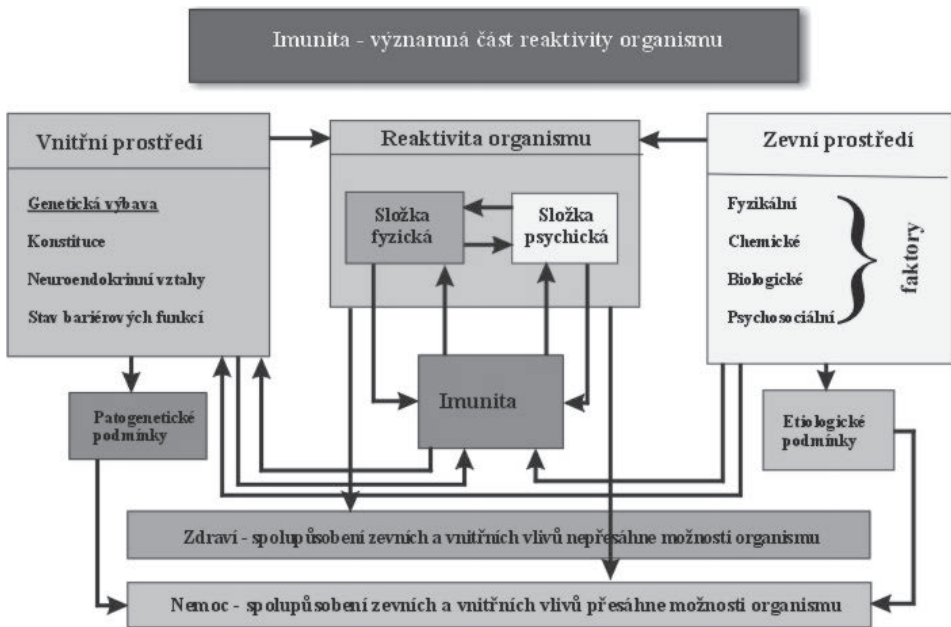
F. Vožeh^{1,2}

¹Ústav patologické fyziologie, ²Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

Dnes není žádná pochybnost o tom, že imunita hraje významnou roli v patogenezi mnoha chorob. V podstatě neexistuje žádný systém či orgán v těle, jejichž postižení by nemělo imunitní konsekvence. Navíc se vyskytují také další onemocnění, tzv. multisystémová, která postihují i více systémů těla najednou. Přitom nejde vždy jen o oslabenou imunitu, ale též o změněné, často i tzv. přestřelující imunitní projevy, kterých zejména v poslední době přibývá. Řadíme mezi ně různé typy přecitlivělosti, neboli alergie, atopie, anafylaxe (pylové, potravinové aj.), kdy organismus takto reaguje na alergeny ze zevního prostředí. Kromě toho se však často vyskytují i tzv. autoimunitní choroby, kdy abnormální imunitní reakce směřují vůči tkáním vlastního těla. Podstatou všech (nejen) těchto nemocí je změněná reaktivita organismu, ve které imunita hraje podstatnou roli. Přitom je nutno zdůraznit, že vzájemné ovlivňování obou je dvousměrné. Narušená reaktivita tak může být důsledkem změn imunity, anebo ve svých důsledcích imunitu ovlivňuje. Působí zde vlivy, které jsou v organismu do značné míry vnitřně determinovány, tedy převážně podmíněné dědičností (konstituce, neuroendokrinní vztahy, bariérové funkce aj.), ale svou roli zde hrají i faktory zevního prostředí, které mohou být různé povahy a intenzity (např. fyzikální, chemické, biologické, ale též psychické a sociální). Výsledkem uplatnění uvedených faktorů za daného stavu reaktivity organismu je různá úroveň prosperity organismu, jejímiž mezními situacemi jsou dobré zdraví na straně jedné nebo nemoc, případně i smrt na straně druhé. Přitom všechny uvedené vnitřní i zevní faktory a vlivy jsou navzájem funkčně mnohostranně provázány tak, aby co nejlépe – pokud možno – přispívaly k uvedené dobré prosperitě jedince. Jedná se zde především o udržení stálosti vnitřního prostředí, tj. – homeostázy, v optimálním případě v harmonické rovnováze s vlivy prostředí zevního (1, 2) (obr. 1).

PŘEHLED POZNATKŮ O PSYCHONEUROENDOKRINO-IMUNITNÍCH VZTAZÍCH

Z řady mechanismů, které se uplatňují jak při udržování normálně fungující imunity, tak i v případech imunitních dysfunkcí je namístě uvést psychoneuro-endokrinní vztahy a regulace. Právě jejich znalost umožňuje pochopit změny reaktivity organismu, včetně poruch imunity, vzniklých např. v důsledku psychobiologického stresu, ať již se projevují



Obr. 1 Imunita – významná část reaktivity a jejich vzájemná provázanost s ostatními faktory v rámci celého organismu

sníženou odolností vůči infekci, různými alergickými reakcemi nebo oslabenou rezistencí vůči nádorovému bujení. Vzájemné vztahy neuroendokrinního a imunitního systému jsou totiž zprostředkovány řadou působků – neurohormonů, neurotransmiterů, ale i cytokinů, které jsou vlastní oběma těmito systémům, v nich jsou produkovány a tamtéž i aktivně působí (3, 4, 5, 6, 7, 8,) (viz příloha).

První empirická pozorování v tomto směru činily již v minulých stoletích celé generace lékařů počínaje slavným Galénem (129–200 n.l), který již tehdy prohlásil, že melancholické ženy častěji trpí rakovinou (2). V podobném smyslu je pak třeba rozumět i doporučeným pravdivým a dlouhou praxí ověřeným rčením u nás jako: „veselá mysl – půl zdraví“ anebo „ve zdravém těle zdravý duch“. Teprve v posledních třech desetiletích minulého století byl však v této oblasti zahájen systematický výzkum, který pak v 80. letech dal vzniknout interdisciplinárnímu oboru – psychoneuroimunologii (PNI). Vznikly tak nejprve ojedinelé práce a později pak i ty, ve kterých se autoři začali již soustavně věnovat psychoneuroendokrino-imunitním interakcím a to jak v experimentech na zvířatech, tak i v klinických studiích u lidí. Tak byla např. popsána behaviorálně podmíněná imunodeprese i významná úloha tymu v programování neuroendokrinních funkcí u myši (9, 10). Sledováním dopadů malých mozkových elektrolytických lézí na imuno-endokrinní funkce byly u laboratorních potkanů stanoveny strukturálně funkční okruhy odpovědné za neuroendokrino-imunitní interakce (11, 12). Dopad vrozené neurodegenerace mozečku na nadledviny, tymus i další

součástí lymfatického systému, s účastí také našeho pracoviště, byly popsány u mutantních myši Lurcher (13, 14, 15).

K přehledu hlavních působků společných imunitnímu a neuroendokrinního systému (viz příloha), které byly v průběhu především posledních dekád minulého století i poté až dosud objevovány, je třeba uvést, že je možné zde vysledovat určité časové etapy. Nejprve to byly ty nálezy, které dokazují propojení se stresovými hormony a osou HPA (hypotalamus – hypofýza – nadledviny), ale posléze i další peptidy, odvozené od proopiomelanokortinu (4, 5, 16, 17, 18). Krátce nato byly postupně opět v obou systémech nacházeny receptory pro tyto ligandy, které dále potvrzovaly jejich obousměrnou funkční komunikaci. Zároveň s poznáním de facto molekulární podstaty tohoto funkčního propojení obou systémů pokračovalo dále bádání v tom smyslu, že byly v nervovém systému identifikovány cytokiny vlastní imunitním buňkám a tkáním, produkované převážně glií (6, 7, 8). Na druhé straně byla prokázána, role lymfokinů a monokinů zprostředkujících přívod informací o současném stavu imunitního systému do nervových a endokrinních struktur, která je pro aktuální imunoregulaci naprosto nepochybná a zásadní (19, 20). Všechny výše uvedené poznatky o neuroendokrino imunitních interakcích poté zákonitě a zcela logicky vedly, v rámci dalšího vývoje PNI, k formulování koncepce o imunitním systému coby šestém smyslu. Její podstata spočívá v tom, že oběma systémy společně sdílené peptidové i nepeptidové, např. plynné neuromediátory (NO, CO, H₂S) (21) a cytokiny mohou, jakožto ligandy příslušných receptorů v imunitním systému, učinit tento šestým smyslem. Ten je pak, vedle klasických 5 smyslů, schopen detegovat různé patogeny, tumorózní buňky či alergeny s velkou sensitivitou i schopností specifikace a diferenciacie, které jsou vlastní jen imunitnímu systému. Jako 6. smysl je tak imunitní systém společně sdílenou signalizací schopen mobilizovat organismus k reakci na uvedené podněty. Všechny zmíněné mechanismy také pravděpodobně hrají úlohu i ve známém „placebo efektu“ (22).

Další etapa v pojetí a vývoji PNI se týká především úlohy psychiky, stresu a chování, tedy faktorů, které jak již bylo uvedeno výše, byly v patogenezi chorob považovány za významné již mnohem dříve, ale soustavný výzkum mechanismů a především vědecké důkazy o tom, jsou záležitostí převážně až 21. století.

Stres, přesněji stresová reakce, jakkoliv je dnes strašákem, je v podstatě velmi užitečná schopnost adaptace vyšších organismů, včetně člověka a s jistotou lze uvést, že kdyby toho nebylo, spousta živočichů by neměla nárok na přežití. Na druhé straně, je-li stres dlouhodobý a intenzivní, navíc když se u moderního člověka jedná o tzv. psychobiologický či psychosociální stres, jenž klade větší nároky na psychiku, než na „fyzično“, stává se z tohoto „dobrého sluhý zlý pán“. Ten pak je významným patogenetickým faktorem, u psychosomatických, jinými slovy, stresových nemocí a poruch. A ty dnes, bohužel, představují stále rostoucí řadu (23). Studium patogenetických mechanismů těchto chorob ve vztahu k narušeným psychoneuroendokrino-imunitním regulacím je tak záležitostí zejména posledních dvou desetiletí a nadále pokračuje. Byla např. detailně rozpracována na svou dobu převratná teorie prof. Charvátka a spolupracovníků, publikovaná v r. 1964 (24), kde prokázali příčinnou souvislost mezi chronickým mentálním stresem a infarktem myokardu. Avšak teprve v pracích z poslední doby zde byla zjištěna účast prozánětlivých cytokinů a to jak ve vztahu k akutní, tak i chronické ischemické chorobě srdeční. Stejně tak byla

v této souvislosti odhalena i stěžejní role poruch spánku souvisejících se stresem ve vztahu k uvolňování předmětných cytokinů. Prokázal se tak, význam kvality spánku, coby kardinálního faktoru v rozvoji, nejen akutních (infarkt myokardu, náhlá příhoda mozková), ale i chronických cirkulačních chorob (25, 26).

Další významou oblastí, kde výzkum psychoneuroendokrino-imunitních vztahů přinesl nové zásadní poznatky, jsou nádorová onemocnění. Zde je sice již dlouho známým faktem, že oslabená imunita, např. při dlouhodobém stresu, anebo i z jiných příčin (AIDS), je provázána vyšším výskytem nádorů. Podrobné objasnění etiopatogenetických mechanismů účasti psychoneuroendokrino-imunitních mechanismů v tumorigenezi, které zahrnují podíl jednotlivých protinádorových cytokinů, zapojení epifyzy, včetně oboustranné signalizace mezi nádorem a mozkiem, s následnou modulací neuroendokrino-imunitních funkcí je však záležitostí až posledních let (27, 28, 29).

Pokračující výzkum však přinesl pozoruhodná zjištění a konsekvence mezi narušenými psychoneuroendokrino-imunitními vztahy také u onemocnění spadajících do působnosti psychiatrie, kožního, ale i očního lékařství.

U psychiatrických chorob je to především ve vztahu k depresím a oslabení imunity. Právě deprese jsou evidentně v tomto směru spoluzodpovědné např. za nejen vznik nádorů, ale i průběh těchto onemocnění s přímým dopadem na dobu dožití. Toto se stejně týká i infekčních onemocnění, kdy jde též o důsledek depresí navozené imunoprese a postižení dalších mnohospěrných neuroendokrino-imunitních interakcí (30, 31, 32). Překvapením, i když ne tak velkým, pak byly i poslední objevy v patogenezi schizofrenie. Zde se jednoznačně prokázalo kauzální spojení s prozánětlivými cytokiny, zjištěnými ve zvýšeném množství v mozkomíšním moku pacientů. Významnou roli časného postižení imunity pro pozdější zvýšenou imunitní reaktivitu prokázaly i výsledky pokusů na animálních modelech, stejně jako epidemiologické studie u lidí. Ty poukázaly na to, že těžké infekce a autoimunitní choroby mohou být rizikovými faktory pro schizofrenii. V podobném smyslu pro tuto chorobu, jakožto „zánětlivé“ onemocnění, svědčil i genetický výzkum, kde se zjistilo spojení schizofrenie s chromozomem 6p22.1 a to v oblasti, která má vztah k HLA systému lidských tkáňových antigenů a dalším imunitním funkcím. Nepřímo této „zánětlivé“ teorii nahrává i významný terapeutický efekt protizánětlivých léčiv a antipsychotik s podobným účinkem (33, 34).

V souvislosti s kožními nemocemi, i zde nové objevy, sahající až do molekulární úrovně, potvrzují známé pravidlo starých lékařských praktiků, že „kůže je zrcadlem těla“ ovšem s tím, že psychoneuroendokrino-imunitní podtext kožních onemocnění souvisí s psychosomatikou. Konkrétně se to prokázalo na takových postiženích kůže jako je atopická dermatitida, lupénka, ale i maligní melanom, tedy nejčastějších a stále více aktuálních onemocněních (35, 36).

A konečně, ač je to s podivem, také postižení očí, jak ukazují etiopatogenetické konsekvence, mají stále více prokazatelný vztah ke stresu a psychoneuroendokrino-imunitním dysregulacím. Jak ukázal tímto směrem zaměřený výzkum, tento podtext se uplatňuje u glaukomu, suché keratitidy, atopické keratokonjunktivitidy, uveitidy, ale i stále častější makulární degenerace a očních malignit (37).

Mezi posledními významnými objevy v oblasti PNI s dopadem do mnoha tělesných systémů i orgánů, a vlastně organismu jako celku, stojí za zmínku také ty, které přehodnocují a doplňují funkčně morfologický substrát těchto vztahů o překvapivě významnou roli enterického nervového systému (ENS), zvaného také „střevní mozek“, a mikrobiomu střev. Beze vší pochybnosti je dnes faktem to, že existuje obousměrná funkční osa střevo–mozek, na které se podílí jak ENS, tak bohatý střevní imunitní systém a mikrobiom. A právě mikrobiomu střeva je zde na základě zejména experimentálního výzkumu na „germ-free“ hlodavcích, přisuzována hlavní role ve vývoji emocionálního chování, stres a bolest modulujících systémů a funkce mozkových neurotransmiterových systémů. Uvážíme-li množství bakterií ve střevě (rovná se počtu všech buněk lidského těla), mohutný imunitní systém (představuje největší nahromadění této tkáně v těle) i množství neuronů rovnající se jejich počtu v míše (přes 100 milionů), nejsou výše uvedené převratné poznatky natolik překvapující, jak by se na první pohled zdálo. V každém případě to přináší nové poznatky k dalšímu porozumění chorobám, jako jsou: syndrom dráždivého tračníku, autismus, úzkosti, deprese, ale i neurodegenerace (např. Parkinsonova nemoc) (38–42).

Vedle výše uvedeného výčtu negativních dopadů psychoneuroendokrino-imunitních dysregulací je namísto zmínit i některé pozitivní vlivy, schopné těmto postižením preventivně předcházet, či následně je mírnit. Znamená to harmonizovat život tak, aby zátěžové situace byly vyvážovány těmi aktivitami a zážitky, které pozitivně ovlivňují jak tělo, tak i duši. To je u každého jedince kvalitativně i kvantitativně různé, ale výsledkem by mělo být pozitivní myšlení a vyrovnaně optimistický pohled na svět. I přes zmíněné osobnostní rozdíly, je zde možné najít společného jmenovatele a tím je např. hudba a to ne ledajaká. Také přes relativně individuální přístup k různé hudbě, coby relaxačnímu fenoménu (zvýšení odolnosti proti stresu, prokazatelně pozitivní vliv na imunitu), literatura zde přece jen rozlišuje a to i s ohledem na příslušné skladatele. V tomto směru je např. naprosto jednoznačně upřednostňována Mozartova hudba, kde relaxační efekt a zejména pozitivní dopad na vybrané parametry imunity (některé cytokiny a interferon gama) byl evidentně patrnější, než u skladeb Beethovena a Schuberta (43, 44).

ZÁVĚR

Na závěr tohoto pojednání je třeba uvést, že etiopatogeneze nemocí je mnohem komplexnější záležitost, než si i významní představitelé moderní medicíny (ještě i 20. století) kdy mysleli. Jak již bylo v úvodu řečeno, výskyt chorob je vázán na možnosti reaktivity organismu, která je pod vlivem imunity a naopak. Toto vše je v pevné vazbě na typ osobnosti, který je podmíněn geneticky, ale též formován dalšími vlivy zevního, ale i vnitřního prostředí jak v průběhu života, tak v té které chvíli. Dává to za pravdu všem i v dávné historii formulovaným postulátům o jednotě duše a těla, ale vědecké důkazy o tom přinesla právě až moderní věda a to zejména vznik PNI. Ta teprve prokázala provázanost psychoneuroendokrino-imunitních vztahů a regulací v udržování homeostázy organismu a v patogenezi prakticky všech chorob, které s jejím narušením souvisejí. Byly tím položeny základy nejen správného chápání organismu jako dynamické jednoty ve zdraví i nemoci,

ale otevřeny také nové možnosti komplexního přístupu v prevenci i léčbě chorob. Znamená to, na jedné straně, neustále vidět tělo pacienta jako celek a v tomto smyslu na něj působit, a na druhé straně, citlivým a cíleným způsobem ovlivňovat na buněčné, subbuněčné až molekulární úrovni poznané příslušné patogenetické mechanismy chorob. To však zároveň svým způsobem předznamenává potřebu vzniku individualizované a tím i na osobnost pacienta přesně „ušité“ medicíny.

SOUHRN

Imunita hraje významnou roli v reaktivitě organismu a v této souvislosti je základním faktorem v patogenezi mnoha chorob. V podstatě neexistuje žádný systém či orgán v těle, jejichž postižení by nemělo imunitní konsekvence. Vedle toho se vyskytují i onemocnění, multisystémová, postihující více systémů těla najednou. Přitom nejde vždy jen o oslabenou imunitu, ale o změněné, často i tzv. přestřelující imunitní projevy. Jedná se o různé typy přecitlivělosti, tj. alergie, atopie, anafylaxe na alergenů ze zevního prostředí, ale i autoimunitní choroby, kdy abnormální imunitní reakce směřují vůči tkáním vlastního těla. Podstatou všech těchto nemocí je změněná reaktivita organismu, ve které imunita hraje podstatnou roli, přičemž vzájemné ovlivňování obou je dvousměrné. Sama imunita je pak součástí systému neuroendokrino-imunitních regulací, majících společné mediátory i receptory. K poznání těchto detailních mechanismů přispěl vznik PNI, relativně nové disciplíny v oblasti neurověd, která postupně a systematicky objasnila mechanismy mezi centrálním i periferním NS, a systémy endokrinním a imunitním. Tento výzkum umožnil rozkrytí podstaty stresových nemocí a dopadu také jinak narušených PNI regulací na funkci různých tělesných orgánů a systémů i organismu jako celku. Ukázala se též nutnost komplexního a individuálního přístupu k nemocnému i význam nejen cílené léčby, ale i prevence.

Immunity – not only an important pathogenetic factor, but also an integral part of psychoneuroendocrine-immune regulation

SUMMARY

Immunity plays an important role in the reactivity of the organism and in this context is an essential factor in the pathogenesis of many diseases. Basically, there is no system or organ in the body, whose dysfunction is without connection with changed immunity. In addition, there are also diseases, multisystem, involving multiple body systems simultaneously. They are not just because of weak immunity, but due to changed, often called as overshooting immune reaction. These are various types of hypersensitivity, i.e. allergy, atopy, anaphylaxis against allergens from external environment, as well as autoimmune diseases, when an abnormal immune response is directed to the body's own tissues. The essence of all these diseases is change in the reactivity of the organism

where immunity plays an important role, whereby the interaction of both is two-way. The immunity is then part of the systems of neuroendocrino-immune regulation, which have common mediators and receptors. To a detailed understanding of these mechanisms contributed the establishing of PNI, a relatively new discipline in neuroscience, which gradually and systematically clarifies mechanisms between central and peripheral NS, and the endocrine system and the immune system. This research allowed us to uncover the nature of stress-diseases and impact of other PNI regulatory disturbances on the function of various body organs and systems of the organism as a whole. It also showed the need for a comprehensive and individualized approach to the patient and the importance of not only targeted treatment, but also prevention.

PODĚKOVÁNÍ

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Projekt P36).

LITERATURA

1. Vožeh F.: Imunita a patogeneze. Plzeň. lék. sborn., Suppl. 69, 1994: 247–249. – 2. Mašek K., Slánský J., Petrovický P., Hadden J. W.: Neuroendocrine immune interactions in health and disease. *Internat. Immunopharmacol.* 3, 2003: 1235–1246. – 3. Blalock J. E.: Proopiomelanocortin-derived peptides in the immune system. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 22, 1985: 823–827. – 4. Blalock J. E., Smith E. M., Meyer W. J.: The pituitary-adrenocortical axis and the immune system. *Clin. Endocrinol. Metab.* 14, 1985: 1021–1038. – 5. Besedovsky H. O., del Rey A., Sorokin E.: Immune-neuroendocrine interactions. *J. Immunol.* 135 (2 Suppl), 1985: 750–754. – 6. Besedovsky H. O., del Rey A.: Interactions between immunological cells and the hypothalamus pituitary-adrenal axis: an example of neuroendocrine immunoregulation. *Recenti Prog. Med.* 79, 1988: 300–304. – 7. Weigent D. A., Carr D. J., Blalock J. E.: Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems. Common hormones and hormone receptors. *Ann N Y Acad. Sci.* 1990, 579: 17–27. – 8. Ferenčík M., Novák M., Rovenský J.: Vzájomné vzťahy a prepojenia medzi imunitným a neuroendokinným systémom. *Bratisl. Lek. Listy* 99, 1998: 454–464. – 9. Ader R., Cohen N.: Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom. Med.* 37, 1975: 333–340. – 10. Pierpaoli W., Besedovsky H. O.: Role of the thymus in programming of neuroendocrine functions. *Clin. Exp. Immunol.* 20, 1975: 323–338. – 11. Mašek K., Petrovický P., Seifert J.: An introduction to the possible role of central nervous system structures in neuroendocrine-immune interactions. *Int. J. Immunopharmacol.* 14, 1992: 317–322. – 12. Petrovický P., Mašek K., Seifert J.: Brain regulatory system for the immune response: immunopharmacology and morphology. *Neuroimmunomodulation* 1, 1994: 165–173. – 13. Beranová M., Mandáková P., Šíma P. et al.: Morphology of adrenal gland and lymph organs is impaired in neurodeficient Lurcher mutant mice. *Acta Vet.* 71, 2002: 23–28. – 14. Mandáková P., Šinkora J., Šíma P. et al.: Reduced primary T lymphopoiesis in 3-month-old Lurcher mice: sign of premature ageing of thymus? *Neuroimmunomodulation.* 12, 2005: 348–56. – 15. Vožeh F., † Slípka J., Králíčková M.: Myši Lurcher – model nejen mozečkové degenerace, ale i neuroendokrino-imunitních konsekvencí. *Srovnávací morfologie, Abstrakta symposia konaného na počest prof. MUDr. RNDr. Jaroslava Slípky, DrSc.* leden 2014: 39–42. – 16. Smith E. M., Blalock J. E.: A molecular basis for interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Int. J. Neurosci.* 38, 1988: 455–464. – 17. Besedovsky H. O., del Rey A.: Interactions between immunological cells and the hypothalamus pituitary-adrenal axis: an example of neuroendocrine immunoregulation. *Recenti Prog. Med.* 79, 1988: 300–304. – 18. Carr D. J., Blalock J. E.: „Classical“ neuroendocrine peptide hormones produced by cells of the immune

system. *Brain Behav. Immun.* 2, 1988:328–334. – 19. Besedovsky H. O., del Rey A.: Immune-neuroendocrine circuits: integrative role of cytokines. *Front. Neuroendocrinol.* 13, 1992: 61–94. – 20. Besedovsky H. O., del Rey A.: Central and peripheral cytokines mediate immune-brain connectivity. *Neurochem. Res.* 36, 2011: 1–6. – 21. Mancuso C., Navarra P., Preziosi P.: Roles of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Neurochem.* 113, 2010: 563–575. – 22. Blalock J. E., Smith E. M.: Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain Behav. Immun.* 21, 2007: 23–33. – 23. Kemeny M. E., Schedlowski M.: Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression. *Brain Behav. Immun.* 21, 2007: 1009–1018. – 24. Charvat J., Dell P., Folkow B.: Mental factors and cardiovascular diseases. *Cardiologia* 44, 1964: 124–41. – 25. Skinner R., Georgiou R., Thornton P. et al.: Psychoneuroimmunology of stroke. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 29, 2009: 359–379. – 26. Motivala S. J.: Sleep and inflammation: psychoneuroimmunology in the context of cardiovascular disease. *Ann Behav. Med.* 42, 2011: 141–152. – 27. Ondicova K., Mravec B.: Role of nervous system in cancer aetiopathogenesis. *Lancet Oncol.* 11, 2010: 596–601. – 28. Lissoni P.: A reinterpretation of the pathogenesis and cure of cancer according to the psychoneuroimmunological discoveries. *Methods Mol. Biol.* 934, 2012: 183–192. – 29. Skřivanová K., Gregor J., Bendová M. et al.: Aplikace poznatků psychoneuroimmunologie v kontextu komplexní onkologické léčby karcinomu prsu. *Klin. Onkol.* 27, 2014: 103–107. – 30. Besedovsky H. O., Herberman R. B., Temoshok L. R. et al.: Psychoneuroimmunology and Cancer: Fifteenth Sapporo Cancer Seminar. *Cancer Res.* 56, 1996: 4278–4281. – 31. Irwin M. R., Miller A. H.: Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav. Immun.* 21, 2007: 374–383. – 32. Smith H. R.: Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment. *Oncol. Lett.* 9, 2015: 1509–1514. – 33. Schubert C.: Psychoneuroimmunology of the life span: impact of childhood stress on immune dysregulation and inflammatory disease in later life. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 64, 2014: 171–180. – 34. Müller N., Weidinger E., Leitner B. et al.: The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 9, article 372, 2015: 1–9. – 35. Moynihan J., Rieder E., Tausk F.: Psychoneuroimmunology: the example of psoriasis. *Ital. Dermatol. Venereol.* 145, 2010: 221–228. – 36. Peters E. M.: Stressed skin? – a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 14, 2016: 233–252. – 37. Ventura L. M. Erratum: Psychoneuroimmunology: application to ocular diseases. *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* 2, 2009: 109–118. – 38. Collins S. M., Surette M., Bercik P.: The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* 10, 2012: 735–742. – 39. Bailey M. T.: Influence of stressor-induced nervous system activation on the intestinal microbiota and the importance for immunomodulation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817, 2014: 255–276. – 40. Borre-E., Moloney R. D., Clarke G. et al.: The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817, 2014: 373–403. – 41. Lyte M.: The effect of stress on microbial growth. *Anim. Health Res. Rev.* 15, 2014: 172–174. – 42. Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A.: Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest.* 125, 2015: 926–938. – 43. Kimata H.: Listening to Mozart reduces allergic skin wheal responses and *in vitro* allergen-specific IgE production in atopic dermatitis patients with latex allergy. *Behav. Med.* 29, 2003: 15–19. – 44. Fancourt D., Ockelford A., Belai A.: The psychoneuroimmunological effects of music: A systematic review and a new model. *Brain Behav. Immun.* 36, 2014: 15–26.

Adresa autora: F. V., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

Příloha

Společné působky neuroendokrinního a imunitního systému

Pituitární hormony

- Adrenokortikotropní hormon (ACTH)
- Endorfiny
- Tyreotropní hormon (TSH)
- Choriový gonadotropin (HCG)
- Luteinizační hormon (LH)
- Folikuly stimulující hormon (FSH)
- Prolaktin (PRL)

- Somatotropní hormon (STH)

Hypotalamické uvolňující faktory

- Kortikotropin „releasing factor“ (CRH)
- Somatotropin „releasing factor“ (SRH)
- Luteinizační hormon „releasing factor“ (LH-RH)

Neuropeptidy

- (Met) enkefalin
- Arginin – vazopresin (AVP)
- Oxytocin (OXT)
- Neuropeptid Y
- Vazoaktivní intestinální peptid (VIP)
- Somatostatin (SST)
- Inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF – 1)

Některé druhy glie a neurony jsou schopny tvořit cytokiny (interleukiny: IL 1, 6, 10; interferony: IFN α , β , γ ; TNF- α (tumory nekrotizující faktor); TGF- β (transformující růstový faktor); GM-CSF (faktory stimulující kolonie granulocytů a makrofágů); MCP-1 (monocytový chemoatraktanový protein); MIP-1 (mikrofágový zánětový protein).

Oxid dusnatý (NO) plynný neuro-imuno modulátor a obecný biologický messenger působící v nervovém (synaptický přenos, kognice), imunitním i cévním systému.

Sirovodík (H₂S) plynný neuromediátor významný v indukci hipokampální LTP, noci-cepce, v periférii se podílí na hladko-svalové relaxaci aj.

Oxid uhelnatý (CO) obecný plynný neuromodulátor působící jak v periferním, tak i centrálním NS (synaptická plasticita, mozková regulace stresu).

Všechny tyto plynné mediátory se podílejí na regulaci HPA stresové osy na úrovni hypotalamu.