

**:: Imunita, nervstvo a hormony ::**

Autoři

MUDr. Karel Nouza, DrSc. ¹**MUDr. Jiří Madar, CSc. ²****MUDr. Martin Nouza, CSc. ¹****Doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc. ²**¹ Centrum klinické imunologie, Praha 1² Ústav pro péči o matku a dítě, Praha 4**1. Úvod**

Imunitní systém patří do „supersystému“, zahrnujícího mimo něho ještě centrální nervový systém a hormonový systém (Nouza 1990). Tento „triumvirát“ zajišťuje v organismu člověka všechny řídicí a homeostatické funkce. Po dlouhou dobu se soudilo, že nejen endokrinní žlázy, ale i imunitní systém jsou podřízeny CNS: stimulace nebo poškození některých oblastí mozku bylo provázeno nejen zvýšením nebo snížením koncentrací hormonů, ale i výraznými negativními nebo pozitivními změnami v orgánech imunity a v imunitních funkcích. Mozkovému řízení nasvědčovala i vyústění nervových noradrenergických a cholinergických vláken ústředního imunitního orgánu - thymu i do „periferní“ sleziny a lymfatických uzlin, jakož i výrazný imunoregulační vliv psycho- a neuropeptidů.

Výzkumy posledních několika desetiletí však odkryly mnohem složitější situaci: přesvědčivě prokázaly, že **mezi všemi složkami supersystému existuje vzájemné propojení, kladné i záporné interakce a vzájemná zastupování.**

Poselství z nervového systému vytvářena mikroglie, astrocyty, oligodendrocyty i neurony a endotelovými buňkami cév (enkefaliny, endorfiny, substance P, vazopresin, ACTH, TSH, růstový hormon a d., ale i řada interleukinů, TNF, interferon gama, mnohé růstové a transformační faktory) směřují nejen do endokrinních orgánů, ale i do thymu, kostní dřeně, sleziny a mízních uzlin. Navíc jsou tato poselství trvalá a velmi četná. Imunitní systém je přijímá specifickými receptory, vyjádřenými na makrofágách, dendritických buňkách, NK buňkách (přirozených zabíječích) a lymfocytech všech typů.

Nervový a imunitní systém jsou si velice podobné:

- Mají přibližně stejný počet buněk
- Rozlišují vlastní a cizí (self-nonsel) (self-nonsel)
- Mají obrannou a adaptační schopnost
- Přijímají, zpracovávají a odevzdávají obrovská množství různých signálů
- Jsou schopny pamatovat si a učit se
- Jsou mimořádně přizpůsobivé
- Nevhodné reakce v obou systémech vedou k častým chorobám (neuróza - alergie)

Tab. 1.**REGULACE IMUNITY NĚKTERÝMI NEUROENDOKRINNÍMI HORMONY A NEUROPEPTIDY (podle Ferenčíka, 1997, 2002 a dalších zdrojů)**

Hormon	Funkce
ACTH	Inhibice tvorby protilátek, aktivace T lymfocytů a NK buněk, produkce IFN-gama a exprese MHC molekul II. třídy na makrofágách. Stimulace mitogeneze B lymfocytů.
TSH	Stimulace tvorby protilátek, proliferace B i T lymfocytů a NK-aktivity stimulované IL-2.
Růstový hormon	Stimulace proliferace thymocytů, aktivity T i B lymfocytů a NK-buněk, tvorby protilátek, rejekce kožního štěpu, produkce IL-1, IL-2, TNF-alfa a thymulinu.
Prolaktin	Podobné účinky jako růstový hormon. Při jeho nedostatku vznikají deficiencie v buněčné i humorální specifické imunitě.
CRH	Inhibice proliferace lymfocytů a aktivity NK-buněk. Působí prostřednictvím ACTH a endorfinů.

α-endorfín	Inhibice T i B lymfocytů i tvorby protilátek.
β-endorfín	Inhibice T i B lymfocytů, stimulace NK buněk a makrofágů.
γ-endorfín	Inhibice tvorby protilátek. Stimulace NK-aktivity.
Met-enkefalin	Stimulace NK-aktivity a tvorby protilátek, suprese pomocných T-lymfocytů.
α-MSH	Protizánětlivý mediátor, inhibuje IL-1.
VIP	Inhibice B i T lymfocytů, NK buněk a tvorby protilátek
Substance P	Stimulace B i T lymfocytů, NK buněk a žírných buněk, produkce protilátek, reakcí časné přecitlivělosti, antimikrobní a tumoricidní aktivity makrofágů.
Somatostatin	Inhibice aktivace T i B lymfocytů, NK buněk a produkce protilátek, stimulace makrofágů, žírných buněk a projevů časné přecitlivělosti.
Neuropeptid Y	Inhibice aktivity B lymfocytů a tvorby protilátek.
NGF	S Stimulace aktivity B lymfocytů a tvorby protilátek.
Pohlavní hormony	

Estrogeny zvyšují IL-1, IL-4, IL-5, NK, T a B lymfocyty, protilátky
snižují IL-2, IFN beta a gama.

Androgeny zvyšují cytokiny IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 a další,
snižují cytokiny TNF alfa, INF gama a produkci protilátek.

Progestiny zvyšují IL-4, IL-5, TNF alfa,
snižují NK buňky, protilátky IgA a IgG.

TSH – thyreotropní hormon; **CRH** – hormon uvolňující kortikotropin (ACTH); **MSH** – hormon stimulující melanocyty; **VIP** – vazoaktivní intestinální peptid; **NGF** – neurotropní růstový faktor

Konečný doklad existence, funkce a propojení vládnoucího „triumvirátu“ ovšem přineslo až zjištění, že ústřední nervový systém a systém endokrinních žláz nejsou imunologicky privilegovanými – před imunitou chráněnými - místy (jak se dlouho předpokládalo), ale jsou vnímavé na signály vysílané z imunitního systému.

Nervstvo a endokrinní systém např. rychle reagují na celkové infekce a imunizační zásahy: stupňuje se při nich aktivita neuronů v mezimozku a stoupají koncentrace ACTH a glukokortikoidů v krvi i tkáních. Thymulin a další faktory thymu (brzlíku) ovlivňují tvorbu ACTH, TSH, růstového hormonu a prolaktinu. T a B lymfocyty, NK buňky a v určitém rozsahu i makrofágy dovedou vytvářet CRH a ACTH, prolaktin, TSH, somatostatin, alfa i beta endorfín, Met-enkefalin, substanci P, neuropeptid Y, NGF (nervový růstový faktor) i VIP (vazoaktivní intestinální peptid). Makrofágový interleukin-1 a mnohé cytokiny (např. TNF) předávají mozkovému „termostatu“ pokyn ke zvýšení tělesné teploty a ovlivňují spánkovou aktivitu, jiné cytokiny podporují růst nervů. Interferony vyvolávají excitaci neuronů a stupňují tvorbu melatoninu a steroidních hormonů.

Supersystém dokonale propojily studie, které prokázaly, že nervový systém a endokrinní orgány jsou schopny vytvářet typické produkty imunity -prozánětlivé i protizánětlivé cytokiny, mnohé interleukiny, TNF, interferony, růstové faktory. Velký podiv pak vyvolaly studie, podle nichž imunitní buňky (T-lymfocyty, B-lymfocyty, makrofágy a neutrofilní leukocyty) dokážou po aktivaci antigeny, mitogeny nebo cytokiny produkovat širokou paletu (více než dvě desítky) „klasických“ neuropeptidů a řadu příslušných receptorů na buňkách všech složek supersystému (Nouza 1990, Ferenčík 1997, 2002).

2. Interakce centrálního nervového systému, endokrinního systému a imunitního systému

Nejvýznamnější negativní vliv na imunitu má z neuroendokrinních mechanismů stres, vyvolaný nečekanou či hroživou situací nebo nadměrnou a dlouhodobou zátěží organismu. K takové situaci např. dochází při infekčním onemocnění, toxinóze, úrazu s poškozením tkání a výraznou bolestí, náročném chirurgickém výkonu, značné ztrátě

krve, nadměrné tělesné námaze, popálení či ozáření (léčebnými pronikavými nebo slunečními paprsky). Mimořádně významné pro rozvoj stresu jsou i psychogenní faktory: uvádějí se těžké existenční podmínky a drastické životní změny (těžké nemoci a úmrtí v rodině, osamění), deprese, schizofrenie, duševní přepětí, úzkost a nespavost. **Klasická stresová osa** je spuštěna faktory ústředního nervstva (konečné „pokyny“ vydá mezimozek), které vyvolají zvýšení tvorby a sekrece hypofýzového ACTH, ten uvolní nadledvinové glukokortikoidy. V první fázi stresové reakce probíhá obranná adaptace, při níž se v organismu množí a šíří poplachové signály: vedle nadledvinových hormonů se uplatňují i četné neuromediátory, výrazně je např. aktivován sympatický systém produkující katecholaminy. Do procesu jsou zapojeny i produkty buněk imunitního systému – interleukiny 1, 2, 6 a další - prostanoidy, histamin a další. Po dosažení labilní úrovně může další zesílení či prodloužení stresu vést k poruše homeostázy a k vyčerpání obranných mechanismů a v **konečné fázi k šoku**.

Imunitní systém reaguje na stres a šok rychle a intenzivně. Hlavní imunosupresivní působení realizují ACTH a glukokortikoidy, toto působení je jen nedostatečně mírněno faktory epifýzy, růstovým hormonem, prolaktinem a endogenními opiáty. Časným znakem stresového ovlivnění imunity je involuce thymu, pokles hmotnosti a buněčnosti sleziny a lymfatických uzlin a úbytek lymfocytů, především T, ale i B buněk a NK buněk. Vedle lymfocytolýzy se podílí i přesun krevních lymfocytů do kostní dřeně a funkční ochromení. Ve studiích na stresovaných pokusných zvířatech bylo prokázáno zvýšení vnímavosti na infekční zárodky i snížení odolnosti na nádorové buňky.

Poruchy imunitních funkcí lze prokázat na úrovni genomu i dostředivých a odstředivých převodných cest. Uplatňují se některé cytokiny (TNFalfa, IFNgama a další) a mechanismy apoptózy.

Negativní vliv nadměrné fyzické zátěže (např. extrémních sportovních aktivit jako maratónu) na imunitu je dobře znám, imunosupresivně ovšem mohou působit i **psychické faktory**. Jako historický případ se uvádí pokles fagocytární aktivity leukocytů u nemocných s chronickou tuberkulózou v období emočního vypětí. Dnes existují přesvědčivé doklady, že psychický stres a psychiatrická onemocnění poškozují řadu imunitních funkcí.

Imunitní systém je schopen napadat a poškozovat obě další složky supersystému při řadě onemocnění.

Mnohotná (roztroušená) skleróza (mozkomíšní) je vyvolána útokem autoimunitních T lymfocytů, spouštějících destrukci **myelinových pochev nervových vláken**. V patogenezi **Guillainova-Barréova syndromu** (polyneuritidy) se účastní humorální i buněčná autoimunitní reakce **proti míšní nervové tkáni**. Imunopatologická reakce se podílí na mnoha **virových onemocněních** napadajících primárně nebo sekundárně **mozek a míchu** (meningoencefalitidy, HIV infekce, lymeská borelióza, pospalničková a postvakučná encefalopatie atd.) a také u progresivní multifokální leukoencefalopatie, amyotrofické laterální sklerózy a u velmi aktuálních prionóz (Jacobova-Creutzfeldova nemoc, kuru, BSE). I **Alzheimerova choroba** zahrnuje účast imunopatologických reakcí. **Neurologické chorobné projevy** jsou vlastní i onemocněním vyvolaným patologicky zmnoženými imunitními komplexy (**systémový lupus erythematosus, dermatomyositida, revmatoidní artritida, vaskulitidy**).

Choroboplodné autoprotilátky a autoreaktivní T lymfocyty proti buňkám a subcelulárním strukturám endokrinních orgánů, proti jejich hormonům a receptorům pro ně i proti dalším „transmitterům“ se uplatňují v patogenezi řady chorob (**diabetes mellitus I. typu, myasthenia gravis, Basedowova nemoc, tyreoiditidy, myxedém, Addisonova nemoc, vaskulitidy, některé typy ženské a mužské sterility a infertility ad.**)

3. Imunita a endokrinní systém

Imunitní systém je schopen jak potlačovat tvorbu hormonů či jejich funkci (blokádu receptorů pro ně) - např. v případě inzulínu u diabetes mellitus I. typu - tak stimulovat tvorbu hormonů - nejznámějším případem je autoimunitní stimulace štítné žlázy vyvolávající tyreotoxikózu (Basedowovu chorobu).

3.1. Imunita proti endokrinnímu systému

Existují doklady o existenci a možné patogenetické účinnosti autoprotilátek **proti hypotalamu a hypofýze** - zde se jako cílový antigen uplatňuje cytosolový protein 49 kD, klinicky se projeví zánět orgánu, zasažena může být i sekrece antidiuretického hormonu.

Klinicky více významné jsou projevy imunitní autoagrese **proti štítné žláze** - terčem

jsou jak buněčné TPO, tak hormony např. tyreoglobulin, TGI, T3,T4, TSHR. Klinicky se projevují různé formy hypofunkce

Nejznámější a nejvýraznější vliv imunity na endokrinní systém a jeho hormony se projevuje v **autoimunitních chorobách**.

V přehledném článku Hrdé a Šterzla (2008) **jsou autoimunitní endokrinopatie děleny** na ty, u nichž se uplatňují především imunitní reakce Th1 typu a reakce Th2 typu.

V prvním případě jsou autoagresí postiženy **buňky** - folikulární buňky štítné žlázy, beta buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu, buňky kůry nadledvin, buňky příštítných tělísek, Leydigovy buňky testes, buňky ovaria a buňky hypofýzy.

V druhém případě jsou terčem protilátek **receptory pro hormony**. Tyto protilátky mohou působit nejen tlumivě, ale i podnětně. Reakce proti receptoru buněk štítné žlázy pro TSH může vyvolat hypotyreózu nebo tyreotoxikózu, reakce proti buněčnému receptoru pro inzulín hypoinzulinemickou hypoglykémii nebo hyperglykémii rezistentní na inzulín. Blokáda receptoru pro ACTH vyvolá Addisonovu nemoc, stimulace Cushingův syndrom. Reakce proti receptoru pro PTH působí pouze inhibičně a vyvolává sekundární hypoparathyreoidismus, reakce proti receptoru pro FSH způsobí předčasnou menopauzu.

Imunopatologické (především autoimunitní) reakce operují i v různých typech **autoimunitních polyglandulárních syndromů (APS)** (Hrdá a Šterzl 2001).

I. typ APS je známý také jako Blizzardův syndrom, nebo „autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis-ectodermal dystrophy“ (APECED) a má autosomálně recesivní dědičnost. Je to vzácné onemocnění, vyšší incidence byla nalezena pouze u Finů a íránských Židů. Postižení žen a mužů je přibližně v poměru 1:1. Diagnostikováno je při přítomnosti alespoň 2 ze 3 definovaných nemocí, které jsou mukokutánní kandidóza, hypoparathyreóza, nadledvinová nedostatečnost.

II. typ APS je charakterizován přítomností autoimunitní Addisonovy choroby s výskytem buď autoimunitní tyreoiditidy (Schmidtův syndrom) nebo s inzulín dependentním diabetes mellitus a autoimunitní tyreoiditidou (Carpenterův syndrom).

APS III. typu byl historicky popsán jako „tyreogastrický syndrom“. Je dosud nejhůře charakterizován, ale pravděpodobně je to porucha nejběžnější. V současnosti je charakterizována výskytem autoimunitní tyreoiditidy s jiným autoimunitním poškozením (např. asociace s IDDM, s autoimunitním procesem proti žaludečním složkám, jako jsou gastroparietální buňky nebo vnitřní faktor, asociace s jinou neendokrinní orgánově specifickou autoimunitou, např. myasthenia gravis).

Autoimunitní reakce operující v rámci APS (Hrdá a Šterzl 2001)

Terčem autoimunitní reakce proti **hypofýze** je 49 kD protein cytosolu, klinicky se projevuje zánět orgánu s hypofunkcí.

Terčem autoimunitní reakce proti **Langerhansovým ostrůvkům pankreatu** jsou dekarboxyláza kyseliny glutamové GAD 65 a GAD 67, tyrosin- fosfatáza beta buněk, IA2 alfa, IA-2 beta. Klinickým projevem je diabetes mellitus I. typu.

Terčem autoimunitní reakce proti **koře nadledvin** jsou 21 hydroxyláza, P450 a 17 hydroxyláza, klinicky se projevuje Addisonova choroba.

Terčem autoimunitní reakce proti **štítné žláze** jsou TPO, TGI, T3,T4, TSHR, klinicky se projevuje tyreoiditida.

Terčem autoimunitní reakce proti **žaludku** jsou vnitřní faktor, H /K ATPasa, klinicky se projevuje perniciózní anémie.

Terčem autoimunitní reakce proti **játrům** jsou P450, 1A2, AADC, klinicky se projevuje hepatitida.

Terčem autoimunitní reakce proti **příštítným tělískům** je Ca⁺⁺ senzitivní receptor, klinicky se projevuje hypoparathyreóza.

Terčem autoimunitní reakce proti **Leydigovým buňkám varlat respektive buňkám vaječnicků** jsou P 450, 17 alfa hydroxyláza, klinicky se projevuje hypogonadismus respektive ovariální selhání.

Tab. 2. Klasifikace autoimunitních polyglandulárních syndromů (APS) (podle Hrubá a Šterzl 2001)

SYNDROM	HLAVNÍ SPOJITOST	VEDLEJŠÍ SPOJITOST
APS typ I	Kandidóza Hypoparatyreóza Addisonova choroba	Gonádová nedostatečnost autoimunitní tyreoiditida chronická atrofická gastritida perniciózní anémie, celiakie chronická aktivní hepatitida vitiligo, alopecie IDDM ektodermální dystrofie, keratokonjunktivitida imunologické defekty Sjögrenův syndrom hypophysitis
APS typ II	Addisonova choroba s autoimunitní tyreoiditidou (Schmidtův syndrom) nebo IDDM a autoimunitní tyreoiditidou (Carpenterův syndrom)	hypogonadismus vitiligo, alopecie perniciózní anémie, celiakie myasthenia gravis reumatoidní artritida Sjögrenův syndrom
APS typ III	Autoimunitní tyreoiditida s IDDM nebo chronickou atrofickou gastritidou nebo neendokrinní autoimunitní chorobou	vitiligo alopecie

Tab. 3. Autoantigeny uplatňující se o autoimunitních chorob (podle Hrdá a Šterzl 2001, 2008)

Autoimunitní onemocnění	Tkáň/buňky	Cílový antigen
Diabetes mellitus 1. typu	Beta buňky Langerhansových ostrůvků	GAD-65 a GAD-67, IA-2 a JA 2b
Autoimunitní tyreoiditida	Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, TgI, NIS, T3, T4, TSHR
Addisonova choroba	Buňky kůry	21-hydroxyláza, P450 _{scc} ,

	nadledvin	17 α -hydroxyláza
Hypogonadismus a časně ovariální selhávání	Ovariální buňky a Leydigovy buňky testes	P450 _{scc} , 17 α -hydroxyláza
Autoimunitní hypoparatyreóza	Buňky příštítných tělísek	Ca ²⁺ sensitivní receptor
Chronická aktivní hepatitida	Buňky jater	P450, AADC
Záněť hypofýzy	Hypofyzární buňky	49 kD pituitární cytosolový protein

Vysvětlivky: TPO – tyreoidální peroxidáza, TSHR – receptor pro tyreostimulační hormon, T3 - trijodtyronin, T4 . tyroxin Tgl – tyreoglobulin, NIS – natrium jodid symporter, GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové, IA-2 – antigen Langerhansových ostrůvků, AADC - dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin.

Tab. 4. Protilátkami vyvolané antireceptorové endokrinopatie (podle Hrubá a Šterzl 2008).

Tkáň/buňky	Proces	Klinické projevy
TSH receptor	stimulace	GB tyreotoxikóza
	inhibice	hypotyreóza (atrofická tyreoiditida)
Inzulinový receptor	stimulace	hypoinzulinemická hypoglykémie
	inhibice	inzulin-rezistentní hyperglykémie
ACTH receptor	stimulace	Cushingův syndrom
	inhibice	Addisonovo onemocnění
PTH receptor	inhibice	sekundární hyperparatyreoidismus
PSH receptor	inhibice	předčasná menopauza

3.2. Endokrinní systém proti imunitě (Harris a Bird 2000 a d.)

Hypofýza

Růstový hormon obecně podporuje imunitu. V thymu působí pozitivně na zrání tymocytů i tvorbu jeho hormonů (thymulinu). V pokusných studiích klinických pozorováních byla zaznamenána zvýšená tvorba a aktivita T a B lymfocytů (protilátek), NK buněk a makrofágů. Zvyšuje i hodnoty některých cytokinů, např. IL-1, IL-2, TNF alfa. Imunitu podporuje i **prolaktin a epifýzový melatonin**.

Naproti tomu **ACTH**, spouštěč stresové osy, působí obecně imunopresivně.

Štítná žláza

Thyroxin působí na imunitní systém kladně, ovlivněny jsou T lymfocyty, makrofágy a vývoj dendritických buněk. (Mascanfroni et al. 2008, Hodkinson et al. 2009).

Nadledviny

O **glukokortikoidech** bylo pojednáno v oddílu věnovaném stresu.

Pohlavní orgány

(Ansar et al. 1985, Bouman a Heineman 2005, Druckman 2004 a d.)

Testosteron

Údaje o vlivu testosteronu na imunitu nejsou jednoznačné, více údajů svědčí pro imunopresivní vliv (Roberts 2009). U ptáků a pokusných savců bylo po podání T. prokázáno snížení buněčné i protilátkové imunity, byla omezena aktivace makrofágů.

Kastrovaní samci zvířat prokazovali omezení lymfoidních tkání i imunitních reakcí, ale měli zvýšenou agresivitu T lymfocytů. U popálených myší stupňoval testosteron blokádu imunitních reakcí.

Progesteron

V experimentech urychloval progesteron involuci thymu, snižoval buněčnou imunitu, odolnost proti HSV 2 a chlamydiím. Jeho aplikace u lidí vede ke zvýšení cytokinů IL-4, IL-5 a TNF, IgG a IgA, ale poklesu NK buněk. Imunosupresivnímu působení progesteronu v oblasti těhotné dělohy je připisován velký význam při uchycení blastocysty a zdárném vývoji plodu.

Estrogeny

Byly studovány velmi podrobně. Již delší dobu je znám vliv estrogenů na diferenciaci, zrání a migraci buněk imunitního systému a na jejich efektorové funkce (produkce imunoregulačních působků, tvorba protilátek, cytotoxicita) (Moggs a Orphanides 2001, Tanriverdi et al 2003).

*Studie na modelech a v in vitro experimentech odhalily **komplexnost vlivu estrogenu na vývoj, diferenciaci a přežívání T i B buněk**. Bylo prokázáno, že estrogen ve vysokých dávkách potlačuje vývoj T i B lymfocytů, snižuje počet T lymfocytů, spolupůsobí při atrofizaci brzlíku po pubertě, ale na druhé straně prodlužuje přežívání B buněk a zvyšuje jejich citlivost na antigenní stimulaci (Lang 2004, Grimaldi et al 2005).*

Vliv estrogenu na funkci jednotlivých subpopulací T buněk je rozdílný: snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů produkovaných Th1 buňkami (interleukiny 2, 8, 12, interferon gama) a stimuluje produkci Th2 protizánětlivých cytokinů - interleukinů 4, 10 (Salem 2004, Adori et al.2010).

Převážně pozitivní působení estrogenů na imunitu se předpokládá na základě dlouho známé skutečnosti, že ženy mají proti mužům vyšší hladiny autoprotilátek, lépe odpovídají na imunizaci, účinněji bojují s infekcemi, rychleji vypuzují aloštěpy, obtížněji se u nich navozuje imunologická tolerance (Mendelsohn a Karas 1999, Klein 2004).

Klinicky je zvláště významné, že některé autoimunitní choroby (systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida, tyreoiditida, biliární cirhóza, Sjogrenův syndrom a další) se u žen vyskytují 6x až 10x častěji než u mužů.

Vyšší kvantita i kvalita imunity pod vlivem E. je zřejmá v přirozené i získané, humorální i buněčné imunitě (Erbach a Bahr 1991 a další). Prokazují to jak studie in vitro tak in vivo. Jedním ze zúčastněných mechanismů je skutečnost, že většina imunocytů má vyjádřeny receptory pro estrogeny alfa i beta (I. a II.) typu.

Imunostimulační působení estrogenů není ovšem jednoznačné. Zatímco zvyšují hladiny protilátek, cytokinů IL-1, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, B lymfocytů, dendritických buněk, NK buněk a regulačních T lymfocytů, bylo zaznamenáno **snížení IL-2, IFN beta a IFN gama**.

Tlumivý vliv E. na imunitu uvádí i Sonnex (1998) – opírá se o studii, v níž pod vlivem estrogenů probíhaly urogenitální infekce prudčeji a vyvolávající mikroby projevovaly vyšší agresivitu.

Ve studii u nemocných s karcinomem prostaty prokázali Ablin a spol. (1978) pod vlivem E. podporu humorální imunity, ale omezení projevů imunity zprostředkované buňkami.

V zánětu je role E. komplexní (Shoenfeld et al. 2007). Straub (2007) soudí, že aktivity E. se projevují cestou ovlivnění NFkB. Nejednotnost výsledků vlivu estrogenů a některé rozporné údaje se pokouší vysvětlit tím, že účinek estrogenů závisí na povaze imunitního stimulu, typu a stadiu projevu (např. zánětu), terčovém orgánu a koncentraci E. množství receptorů pro E. v cílových strukturách.

Nedaří se prokázat přesnou povahu ovlivnění imunity kombinovanou **hormonální antikoncepcí**. Může to být způsobeno různým poměrem progesteronu a estrogenu v užívaném přípravku.

U klimakterických žen, léčených hormonální substitučními konjugovanými estrogeny, dochází k snížení počtu T buněk, zatímco počet B buněk není ovlivněn nebo je naopak zvýšen (Straub 2007). Tomu odpovídá i zhoršení průběhu některých systémových, autoprotilátkami způsobených chorob vlivem hormonální substituce (Gompel a Piette 2007).

Estradiol má podstatný vliv na funkci slizniční imunity na úrovni endometria. Působí

v závislosti na menstruačním cyklu – v perimenstruačním období převažuje stimulační vliv na imunitu, bráníci průniku infekčních agens z děložní dutiny do endometria. V době ovulace naopak vzestup hladiny estrogenu spolupůsobí (zejména účinkem na Th2 buňky a přirozené zabíječe - NK buňky) při tvorbě tzv. „estrogenového okna“, kdy slizniční imunita je časově a místně modifikována tak, aby umožnila implantaci zárodku a vytvoření fetoplacentární jednotky (Hepworth et al 2010). Na tomto procesu se vedle estradiolu podílí i progesteron (prostřednictvím imunoregulačního proteinu PIBF – progesteron-induced blocking factor) a faktory embryonálního původu (hCG, produkt HLA-G a další).

3.3. Endokrinní disruptory a imunitní systém

Endokrinní disruptory (Chalubinski a Kowalski 2006) a další jsou **chemické látky, které mohou přímo zasahovat do vývoje a funkce endokrinního systému**. Převážně se jedná o produkty průmyslové výroby, které jsou obsažené v různých produktech každodenní spotřeby, např. plastové láhve, plechovky, čisticí prostředky, zpomalovače hoření, jídlo, hračky, kosmetika a pesticidy. Mezi nejznámější endokrinní disruptory patří dioxiny (např. **tetrachlordibenzo-p-dioxin - TCDD**), polychlorované bifenyly (PCB), pesticidy (např. **dichlordifenyiltrichlormethylmethan - DDT**) a plastifikátory (např. bisfenol A). Výsledkem jejich účinku může být negativní ovlivnění vývoje organismu a narušení reprodukčních, nervových a imunitních funkcí nejen u člověka, ale i volně žijících živočichů. Výzkumy ukazují, že endokrinní disruptory mohou představovat největší riziko v prenatálním a časném postnatálním vývoji.

Endokrinní disruptory mohou ovlivňovat syntézu cytokinů, imunoglobulinů, buněčných mediátorů, aktivaci imunocytů a jejich přežívání (Wira et al. 2010). Např. dioxin inhibuje funkci T lymfocytů s následným imunopresivním účinkem. Tento mechanismus je diskutovaný mimo jiné při vzniku endometriózy (Sutton et al. 2006). Diethylstilbestrol (DES) in vitro a in vivo zvyšuje u myši produkci protilátek IgM B lymfocyty. Takový patologický proces může být spojený se vznikem některých autoimunitních chorob (např. lupus erythematosus). Laboratorní studie prokázaly, že endokrinní disruptory mohou modulovat alergické reakce. Jedná se o zvýšení syntézy interleukinu 4 s následným zvýšením sekrece IgE.

Uvedené příklady ilustrují imunitní systém jako potenciální „terč“ pro endokrinní disruptory. V současnosti se tak otevírá poměrně neprozkoumaná oblast environmentální a reprodukční imunologie.

4. Literatura

Ablin RJ, Bhatti RA, Guinan PD: Effect of estrogen on tumor-associated immunity in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer research* 1978;38:3702-3706.

Adori M, Kiss E, Barad Z et al: Estrogen augments the T cell-dependent but not the T-independent immune response. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:1661-1674.

Ansar AS, Penhale WJ, Talal N: Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. *Mechanisms of sex hormone action. Am J Pathol* 1985, 121, 531-551.

Beagley KW, Gockel ChM: Regulation of innate and adaptive immunity and microbiology 2006, 38,1, 13-22.

Bouman A, Heineman HJ, Faas MM: Sex hormones and the immune response in humans. *Human reproduction update* 2005;11,4:411-423.

Druckmann R: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response. *Review. Endocrinology* 2004, 15,1, Suppl.6, 69-76.

Erbach GT, Bahr JM: Enhancement of human immunity by estrogen. Permissive effect of thymic factors. *Endocrinology* 1991;128,3:1352-1358.

Ferenčík M: Funkční vztahy a prepojenia medzi imunitným a neuroendokrinným systémom. *Alergie* 2002, 4, 4, 297-306.

Ferenčík M, Štvrtinová V: Je imunitní systém šestý smysl? Vztah mezi imunitním a neuroendokrinním systémem. *Brat. Lek. Listy* 1997;98, 4,187-198.

Gompel A, Piette JC: Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2007, 13, 65-70.

Grimaldi CM, Hicks R, Diamond B: B cell selection and susceptibility to autoimmunity. *J*

Immunol 2005, 174, 1775-1781.

Harris J, Bird DJ: Modulation of the immune system by hormones. *Veterinary immunology and Immunopathology* 2000,77,163-176

Hepworth MW, Hardman MJ, Grecis RK: The role of sex hormones in the development of Th2 immunity in a gender-biased model of *Trichuris muris* infection. *Eur. J Immunol* 2010, 40, 406-416.

Hodkinson CF, Simpson EE, Beattie JH, O'Connor JM, Campbell DJ, Strain JJ, Wallace JM: Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years. *J. Endocrinology* 2009, 202, 55-63.

Hrdá P, Šterzl I: Autoimunitní polyglandulární syndromy. *Alergie* 2001, 3, 2, 126-129.

Hrdá P, Šterzl I: Autoimunitní endokrinopatie. *Medicína pro praxi* 2008, 5,5, 196-199.

Chalubinski, M. L. Kowalski: Endocrine disrupters – potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy*.2006;61:1326-1335.

Klein SL: Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Review Parasite Immunol.* 2004, 26 (6-7), 247-64.

Lang TJ: Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004, 113, 224-230.

Mascanfoni I, Montesinos MM, Susperreguy S, Cervi L, Illaregui JM, Ramseyer VD, Masini-Repiso AM, Targovnik HM, Rabinovich GA, Pellizas CG: Control of dendritic cell maturation and function by triiodothyronine. *FASEB J.* 2008,(4), 1032-42.

Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl.J med.* 1999, 340, 1801-1811.

Moggs JG, Orphanides G: Estrogen receptors: orchestrators of pleiotropic cellular responses. *EMBO Rep.* 2001,2,775-781.

Nouza K: Nervstvo, hormony a imunita. *Biol. Listy* 1990,55, 288-303.

Roberts ML, Buchanan KL, Evans MR, Marin RH, Satterlee DG: The effects of testosterone on immune function in quail selected for divergent plasma corticosterone response. *J Exp Biol.* 2009 Oct 1;212 19:3125-31.

Salem ML: Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammation by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004, 3, 97-104.

Shoenfeld Y, Fučíková T, Bartůňková J: Autoimunita – vnitřní nepřítel. GRADA Praha 2007.

Staub RH: The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Rev* 2007,28-, 5, 521-574..

Sonnex C.: Influence of ovarian hormones on urogenital infection. *Review. Sex Transm Infect.* 1998, 74(1):11-9.

Straub RH: The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007, 28, 521-574.

Sutton,Ch., Jones K, Adamson, G.D.: Modern management of endometriosis. Taylor & Francis, London and New York, 2006.

Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM: The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol* 2003, 176,293-304.

Wira CR, Fahey JV, Ghosh M, Patel MV, Hickey DK, Ochiel DO: Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: The role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2010, 63, 544-565.