

# IMUNO-NEURO- -ENDOKRINNÁ SIETĚ

## HOVORME O VEDE 6)

Minule sme si objasnili excitotoxicitu – mechanizmus poškodenia mozgu aktiváciou imunitného systému. V dnešnej časti si ukážeme, že širší princíp vzájomného ovplyvňovania imunitného a nervového systému je hlbokou súčasťou nášho života. Ukončíme tým nateraz rozpravu o dopadoch vakcín na nervovú sústavu. Niežeby téma bola vyčerpaná, ale predložené dôkazy nám už budú stačiť na vyslovenie záveru.

Imunitný a nervový systém sú zdanlivo dva celkom odlišné a nezávislé systémy ľudského tela, majú rozdielne funkcie a rozdielnu stavbu. Napriek tomu majú niektoré spoločné črty: sú stavané na nepretržité vyhodnocovanie veľkého množstva podnetov, a sú značne flexibilné, čo im umožňuje prispôbiť sa a efektívne čeliť svojim úlohám.

Od osemdesiatych rokov minulého storočia sa začali intenzívnejšie hromadiť dôkazy o tom, že tieto dva systémy sú navzájom prepojené, komunikujú, ba čo viac, významne sa ovplyvňujú. Na jednej strane, dávne empirické pozorovania o vplyve psychiky na imunitný systém začali dostávať solídny vedecký základ. Ešte prekvapujúcejšie však boli zistenia, že ovplyvňovanie funguje aj v opačnom smere. Priekopníkom v tejto oblasti je profesor Besedovsky z Univerzity v Marburgu.

### CYTOKÍNY OVPLYVŇUJÚ MOZOG

Zjednocujúcim prvkom tejto komunikácie sú cytokíny, signálne chemické látky. Medzi najznámejšie a najviac preskúvané patria interleukíny (napr. IL-1, IL-6) a TNF $\alpha$ . Pôvodne sa cytokíny považovali predovšetkým za zložku imunitného systému, novší výskum však zistil, že rovnako „doma“ sú aj v mozgu, kde sa podieľajú napríklad na práci neurotransmiterov (prenášačov vzruchov) a pamäti, a v minulých časti sme sa letmo dotkli ich funkcie pri tvorbe a zániku synapsí (miest funkčného spojenia medzi nervovými bunkami). A to ešte nie je všetko. Aj cytokíny produkované imunitným systémom ovplyvňujú mozog a naopak.

Medzi oblasti najviac ovplyvnené cytokínmi patria:

- hypotalamus (riadi všetky vegetatívne systémy, koordinuje ich na zvládanie záťaže, napríklad ovplyvňuje pocity hladu a smädu, telesnú teplotu, ovplyvňuje emócie a sexuálnu aktivitu),
- hipokampus (podieľa sa na spracovaní informácií z krátkodobej a dlhodobej pamäti a na priestorovej orientácii),
- prefrontálna oblasť (zodpovedá za plánovanie, komplexné kognitívne a behaviorálne funkcie, osobnosť, rozhodovanie, sociálne správanie – čiže celkovo myslenie a konanie). [1]

Možno povedať, že imunitný systém prostredníctvom cytokínov nielen koordinuje svoju vlastnú prácu, ale zároveň je akoby ďalším zmyslovým orgánom, ktorý poskytuje mozgu informácie o tom, čo sa odohráva v organizme. Mozog potom uplatní svoje riadiace mechanizmy v záujme efektívnej liečby, dokonca zmení nastavenia rovnovážnych systémov – zvýši telesnú teplotu, obmedzí prijímanie potravy, zmení vnímavosť na bolesť a stres, osmolaritu, glukózovú rovnováhu, spánkový režim, celkovú aktivitu, sexuálny cyklus atď., čím, okrem iného, pripraví organizmus na vysoké energetické nároky aktivovaného imunitného systému. Zmeny v krvnom obehú spôsobujú lepšiu cirkuláciu v oblasti lymfatických centier. [1]

Celkovým výsledkom je to, čo vnímame ako typický „obraz choroby“, ktorý teda prekvapivo nie je spôsobený len činnosťou cudzorodých mikroorganizmov, ale aj vlastných regulačných mechanizmov tela. Mimo chodcom, keďže ho sprejádza určitá nepohoda, často pod-

liehame pokúšaniu tmiť tieto príznaky (napríklad teplotu) liekmi, no už zriedkavejšie sa zamýšľame, či je to nevyhnutné, a aké dopady to má na proces liečenia.

### INTERAKTIVITA I-N-E SIETE

Keďže komunikácia je obojsmerná a prebieha na viacerých úrovniach, definuje sa ako **interaktívna sieť** alebo **imuno-neuro-endokrinná (I-N-E) sieť**. Rôzne zásahy do periférneho imunitného systému vyvolávajú rôznu odozvu v mozgu, ovplyvňujú rôzne mozgové centrá. [1] Na jednej strane I-N-E sieť výrazne zasahuje do činnosti organizmu, na druhej strane aj jej narušenie má ďalekosiahle následky, čoho dôkazom je napríklad artritída vyvolaná na experimentálnych zvieratách. [2]

Napríklad injekčné (i. p.) podanie lipopolysacharidov (LPS) spôsobí skutočný „obraz choroby“ vrátane nechuti do jedla, letargie a zníženia sociálneho správania. [3] Iný príklad: 10-násobné zvýšenie expresie zápalových génov v mozgu vyvolala i. p. injekcia malej dávky PIC – syntetickej ribonukleovej kyseliny, ktorá sa používa ako bežný model vírusového génu. [4] Iné injekčné spôsoby podania (napr. s. c. – subkutánne, pod kožu) mali obdobný efekt, len boli potrebné vyššie dávky.

Ďalším závažným zistením je, že aj keď rovnovážne nastavenia organizmu (teplota a pod.) sa po utíšení aktivity imunitného systému vrátia na bežnú úroveň a „obraz choroby“ pomine, **I-N-E javy majú aj svoj dlhodobý vplyv na mozgovú činnosť**. Galic a kolektív pomocou injekcie LPS u mláďat dosiahli zvýšené sklonky ku krčom v dospelosti. Konat a kolektív zistili, že už jediná i. p. injekcia PIC u mláďat spôsobí výrazné zmeny správania, ktoré pretrvávajú aj v dospelosti – úzkosť a utiahnutosť merateľné 3-krát menším záujmom o objavovanie a 4-krát nižšou aktivitou. Injekcia pritom neovplyvnila bežné ukazovatele zdravia, ako sú apetít, hmotnosť a pod., čiže nešlo o dôsledky priameho zdravotného dopadu injekcie. Podobné výsledky, spolu s poškodením pamäti, sociálneho správania a sensorimotorického gatingu (významný faktor z hľadiska schizofrénie a autizmu), zaznamenali viaceré tímy. [4] [1]

### OČKOVANIE AKO ZÁSAH DO SIETE

Netreba asi nijako zvlášť vysvetľovať, že tieto zistenia majú závažné implikácie na očkovanie, kde ide v princípe o to isté – dráždenie periférneho imunitného systému antigénmi, či už vírusovými alebo bakteriálnymi. Hoci I-N-E experimenty zvyčajne využívali mierne odlišné režimy podania (i. p. a s. c.) než vakcíny (i. m. – intramuskulárne, do svalu), tieto dopady sa nedajú vylúčiť. Naopak, mohli by byť zosilnené a zároveň komplikované napríklad hliníkovými adjuvanciami. [5] Tieto poznatky sú závažné, pretože niektoré typické nálezy u autistov, napríklad vzorcer spánku, teploty, dýchania a mozgových vln, sú spolu regulované N-E sieťou. [6]

Údajov je však zatiaľ žalostne málo. Existujú vôbec nejaké prípady, pri ktorých môžeme usudzovať, že by očkovanie vyvolalo I-N-E efekty? Makrofágová myofascitída, autoimunitné ochorenie vyvolané očkovaním, má jeden pozoruhodný príznak: závažnú kognitívnu dysfunkciu, ktorá sa prejavuje narušením pamäťových schopností a koncentrácie, a nedá sa vysvetliť ako dopad chronickej bolesti ani depresie. Možnými vysvetleniami sú toxicita hliníka alebo I-N-E toxicita (možno excitotoxicita, pozri predchádzajúcu časť nášho seriálu). [7]

Mediálna chrípková pandémia v sezóne 2009/2010 mala okrem iného jednu zaujímavú epizódu, ktorá takmer unikla pozornosti. Vak-

Závažným zistením je, že na aktiváciu imunitného systému a vyvolanie I-N-E efektov úplne stačí dráždiť periférny imunitný systém antigénmi, bez toho aby nastalo skutočné nakazenie a choroba, alebo prenos antigénov do mozgu. [1]

Experimentálne sa potvrdilo, že cytokíny produkované imunitným systémom (imunocytokíny) naozaj ovplyvňujú všetky tieto oblasti mozgovej činnosti vrátane schopnosti skúmania, učenia a pamäti.

cína Fluvax spôsobila v Austrálii mimoriadny výskyt horúčok a krčfov, takže vláda zakázala jej použitie u detí mladších ako 5 rokov. [10] Výrobca po dvojročnom vyšetovaní dospel k záveru, že zvýšený obsah a predovšetkým charakteristika vírusových komponentov v sezóne 2010 spôsobili prehnanú stimuláciu imunitného systému, a tým zvýšený výskyt horúčky a krčfov. Súčasťou výskumu boli aj zápalové cytokíny. [11]

## DÔSLEDKY

Výskum I-N-E interakcií nie je zatiaľ príliš známy, ani populárny. Jeho politické a ekonomické implikácie sú nepríjemné a dotýkajú sa samotnej podstaty očkovania. Napríklad, ako obstoí schvaľovací proces, ktorý na antigény nezvykne hľadieť ako na zdroj potenciálnych nežiaducich účinkov, tobôž nie dlhodobých (okrem prípadov, keď sú vyložene toxické)? Ako obstoí zanedbávanie ďalších zložiek biologického pôvodu, napríklad kuracích a hovädzích bielkovín a možných ďalších kontaminácií (napr. vírusov) z pohľadu ich synergického imunologického vplyvu na N-E sieť?

Tzv. pandemické chrípkové vakcíny sa doteraz mohli schvaľovať v zrýchlenom konaní ako tzv. „mock-up“ vakcíny, práve na základe predpokladu, že ak sa nemení chemické, ale len antigénové zloženie, ide o prakticky totožnú vakcínu bez zmien v nežiaducich účinkoch. Keby sa do praxe preniesli poznatky o I-N-E sieti, každá chrípková vakcína by musela prechádzať kompletným testovaním. Nebolo by to azda namieste po kauze Fluvax 2010? Podobne pneumokokové vakcíny v prípade zmeny v sérotypovom zložení atď.

I-N-E sieť je veľkým problémom pri obhajovaní neškodnosti očkovania. Aj keby boli z vakcíny odstránené všetky zdroje zjavnej toxicity, napríklad hliník, formaldehyd, fenoxetanol a pod., nebolo by možné tvrdiť, že je neškodná, pretože už samotné antigény by mohli závažne, krátkodobo i dlhodobo ovplyvniť nervový systém doteraz neznámymi spôsobmi. Neškodnosť vakcín by sa konečne musela dokazovať v komplexných dlhodobých placebom kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdiách, čomu sa doteraz zainteresované subjekty úspešne vyhýbali. Muselo by sa prestať s takými klinickými

Ak si zhrnieme dostupné informácie z nášho seriálu, môžeme skonštatovať, že očkovanie sa zahráva so systémami a s javmi, ktorým stále len pramálo rozumieme. Výskum ďaleko zaostáva za masovou očkovacou praxou. Ak nemáme dostatočné znalosti o tom, čo vakcíny v skutočnosti robia v ľudskom tele, ako ich môže niekto vyhlasovať za principiálne bezpečné?

skúškami, kde sa namiesto placeba použije iná vakcína. Vzniká tu ďalší ohromný priestor na výskum dedičných okolností nežiaducich účinkov.

V budúcej časti seriálu si ukážeme príklady, ako sa s nedostatkom poznania vyrovnáva odborná verejnosť.

Mgr. Peter Tuhársky

Prevenar, ak sa podá s hexavakcínou, má 4-násobne vyšší výskyt neurologických komplikácií, najmä krčfov, ako pri samostatnom podaní. Tento jav sa dá ťažko vysvetliť inak ako I-N-E efektmi (vrátane excitotoxicity). Je pritom pozoruhodné, že vakcínové antigény sú tu práve polysacharidového typu. [8] [9]

ric populations. *Lupus*. 2012;21(2):223-30. PMID: 22235057. DOI: 10.1177/0961203311430221

[6] TOMLJENOVIC, L. – SHAW, C. A.: Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem*. 2011 Nov;105(11):1489-99. Epub 2011 Aug 23. PMID: 22099159. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.08.008

[7] COUETTE, M. et al.: Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem*. 2009 Nov;103(11):1571-8. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19748679

[8] Prevenar – Scientific Discussion. WC500041560. EMA/EPAR 2005

[9] Prevenar 13. Pneumococcal saccharide conjugated vaccine, 13 valent adsorbed. PSUR 04 - Response to RSI Neurological Events

[10] KELLY, H. et al.: Quantifying benefits and risks of vaccinating Australian children aged six months to four years with trivalent inactivated seasonal influenza vaccine in 2010. *Euro Surveill*. 2010 Sep 16;15(37). pii: 19661. PMID: 20929647

[11] CSL Biotherapies provides update on Fluvax® investigation. Press release. Melbourne, Australia – 20/06/2012.

[1] BESEDOVSKY, H. O. – DEL REY, A.: Brain cytokines as integrators of the immune–neuroendocrine network. DOI:10.1007/978-0-387-30398-7\_1. In: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, pp 3-17. 2008 Springer Science+Business Media, LLC. ISBN:978-0-387-30358-1.

[2] DEL REY, A. et al.: When immune-neuro-endocrine interactions are disrupted: experimentally induced arthritis as an example. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(3):165-8. doi: 10.1159/000258714. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20134193

[3] LAYÉ, S. et al.: Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994 Nov;27(1):157-62. PMID: 7877446

[4] KONAT, G. W. et al.: Peripheral immune challenge with viral mimic during early postnatal period robustly enhances anxiety-like behavior in young adult rats. *Metab Brain Dis*. 2011 Sep;26(3):237-40. Epub 2011 Jun 4. PMID: 21643765. DOI: 10.1007/s11011-011-9244-z

[5] TOMLJENOVIC, L. – SHAW, C.: Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric

