

κνρκάδιος ρυθμός και ανοσιακή απάντηση

Sleep & Immune System Health



Αλεξάνδρα Τσιρογιάννη

Τμήμα Ανοσολογίας- Ιστοσυμβατότητας

Γ.Ν.Α. "ο Ευαγγελισμός"



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

ύπνος....



- ✓ μια “**άγνωστη**” πτυχή της ανθρώπινης φύσης
- ✓ ένα “**αμάλγαμα**” φυσιολογίας και συμπεριφοράς
- ✓ μεγάλο “**αίνιγμα**” της ζωής

απόλυτα απαραίτητη κατάσταση

όλοι κοιμούνται



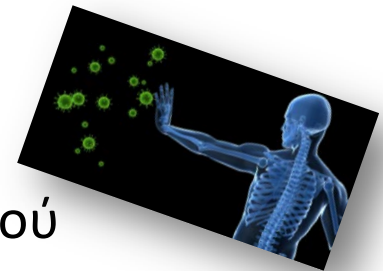
ύπνος....



- ✓ επιτελεί βασικές “**φυσιολογικές**” ανάγκες
- ✓ δεν αποτελεί “**διάλειμμα**” στην εγρήγορση
- ✓ σχετίζεται με την “**ανάπαυση**” του εγκεφάλου

ανοσιακό σύστημα...

- ✓ απαραίτητο για την “**επιβίωση**” του οργανισμού
- ✓ σχετίζεται με τη “**ρύθμιση**” και την “**ισορροπία**”



ύπνος και

ανοσιακό σύστημα...



στενή αμφίδρομη επικοινωνία

- ✓ **διαταραχή** ύπνου ➡ εκτροπή ανοσιακής απόκρισης
- ✓ αύξηση/τροποποίηση κυτταρικών/χυμικών μεσολαβητών (ανοσοκύτταρα, κυτταροκίνες, αντισώματα, ορμόνες) ➡ διαφοροποίηση **εγκεφαλικής λειτουργίας** και **ύπνου**



ύπνος....



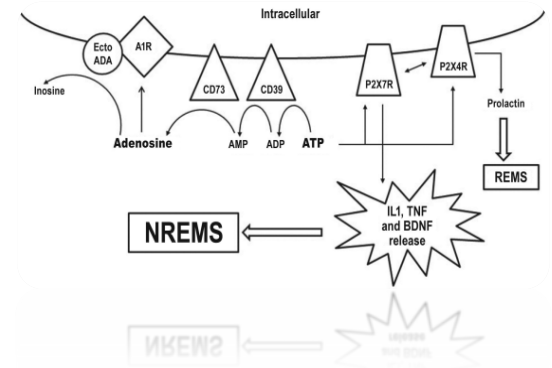
διαθέτει αυτο-**ρυθμιστικό/τροποποιητικό** μηχανισμό που λειτουργεί μέσω :

αδενοσίνης, IL-1, TNF- α , GHRH, CRH
NO, PGD2



συνδετικό κρίκο ανάμεσα στον ύπνο

.... ΚΑΙ ΤΟ



ανοσιακό σύστημα

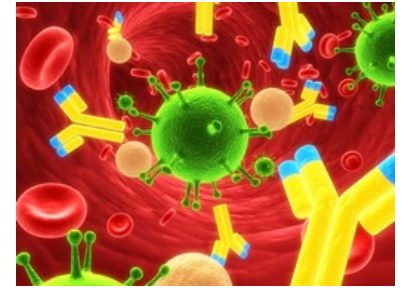
ύπνος



- φυσιολογική, **αναστρέψιμη** κατάσταση με περιόδους μειωμένων :
 - ✓ επιπέδων συνείδησης και ανταπόκρισης
 - ✓ κινήσεων των σκελετικών μυών
 - ✓ μεταβολισμού
- **ενεργητική** διεργασία που σχετίζεται με:
 - ✓ κατανομή και αποθήκευση πρόσφατων δεδομένων
 - ✓ αποφόρτιση “μονάδων” του φλοιού, “μακρά” μνήμη
 - ✓ αναδύονται παλιές μνήμες, συνδυάζονται με νέες εμπειρίες
- λειτουργική **αποκατάσταση** του εγκεφάλου:
 - ✓ αίσθηση ενεργητικότητας και ευεξίας
 - ✓ διεργασίες μάθησης
 - ✓ σταθερότητα μνήμης



ανοσιακό σύστημα



κορυφαίο βιολογικό σύστημα
επιβίωσης και **ομοιόστασης** του οργανισμού

- ✓ προστασία από παράγοντες πρόκλησης νόσου (**άμυνα**)
- ✓ αποφυγή βλαβών, επιδιόρθωση, συντήρηση (**ρύθμιση**)
- ✓ διάκριση “**ίδιο**” από “**μη-ίδιο**” (**ανοχή**)

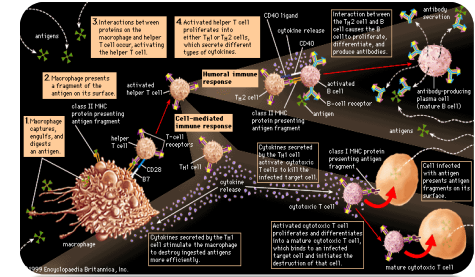


μη βλαπτικό

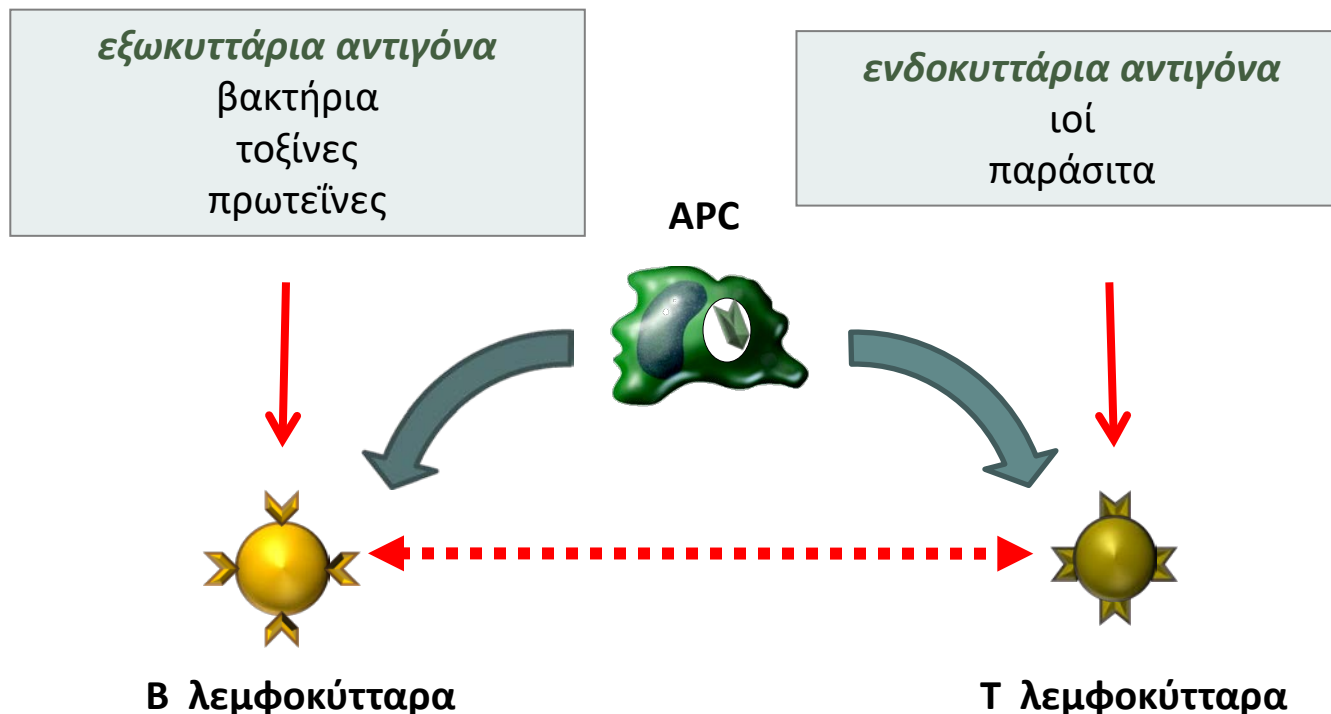


βλαπτικό

ανοσιακή απάντηση



προϊόν **αλληλοεπίδρασης** λειτουργικά ικανών ετερογενών ομάδων **λεμφοκυττάρων, APC** κυττάρων και **μορίων**



φυσική ή μη ειδική ανοσία

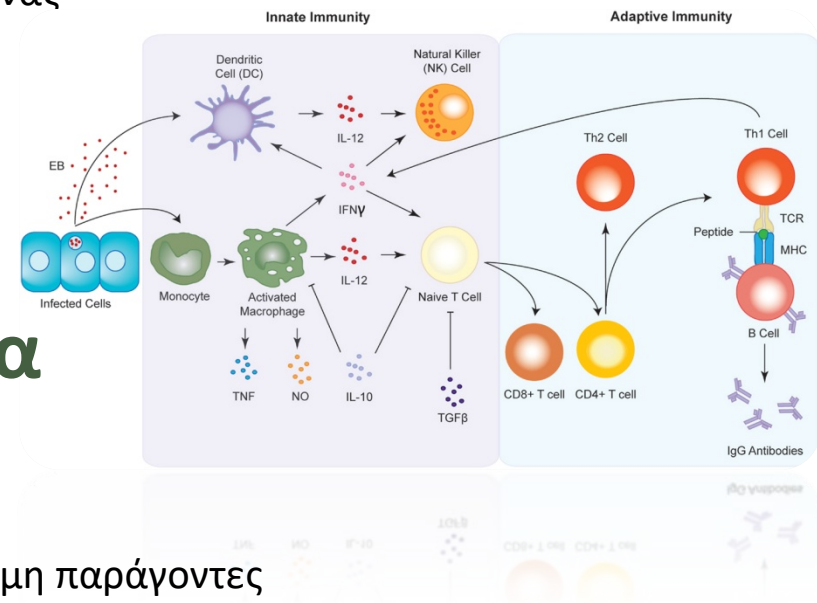
πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού

- ✓ φυλογενετικά αρχαιότερο σύστημα άμυνας
- ✓ ανευρίσκεται σε ζώα και φυτά
- ✓ παρέχει προστασία με μη ειδικό τρόπο έναντι πληθώρας παθογόνων

επίκτητη ή ειδική ανοσία

απώτερη ανοσιακή απόκριση

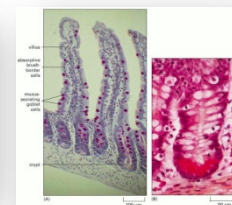
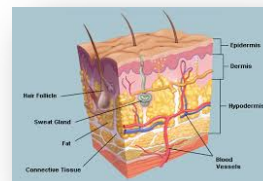
- ✓ διεγείρεται από μικροβιακούς αλλά και μη παράγοντες
- ✓ χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και μνήμη
- ✓ αυξάνεται σε μέγεθος και προστατευτική ικανότητα σε κάθε επανέκθεση του οργανισμού στο ίδιο αντιγόνο



κύρια συστατικά της φυσικής ανοσίας

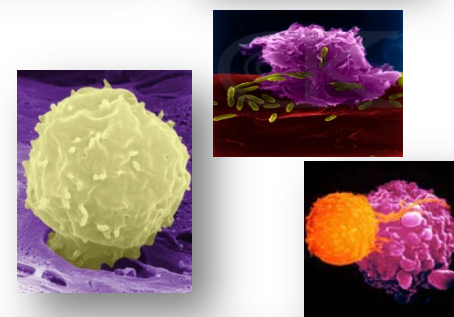
✓ ανατομικοί φραγμοί (επιθήλια)

- δέρμα
- βλεννογόνοι



✓ κύτταρα

- φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μακροφάγα)
- NK

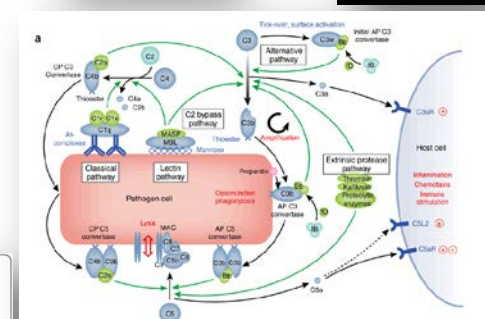
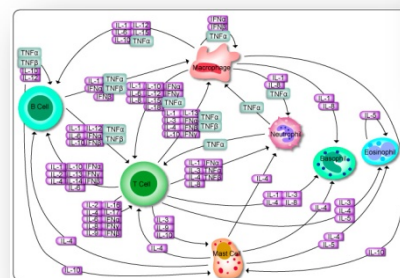


✓ χυμικοί μεσολαβητές

- τρανσφερίνη, λακτοφερίνη, λυσοζύμη
- ιντερφερόνες, πρωτεΐνες οξείας φάσεως
- συμπλήρωμα, σύστημα πήξης

✓ κυτταροκίνες

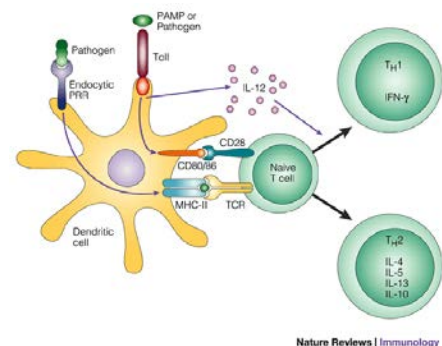
- IFN-α, IFN-β
- TNF-α, IL-1, χημειοκίνες
- IL-6, IL-10



PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

η ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας βασίζεται στην αναγνώριση μιας ομάδας

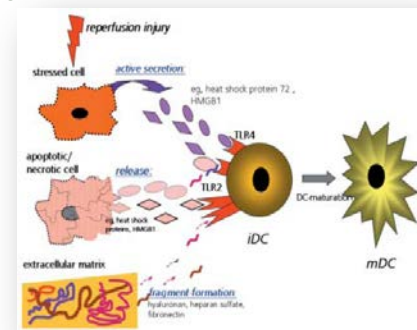
οντογενετικά συντηρημένων **μοριακών προτύπων** που σχετίζονται με την επιβίωση και τη λοιμογόνο δράση των παθογόνων



Nature Reviews | Immunology

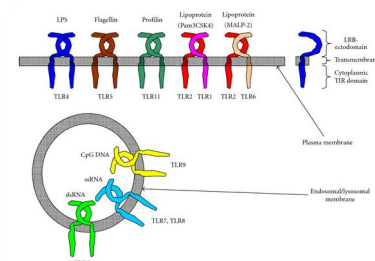
DAMPs (Damage/danger-Associated Molecular Patterns)

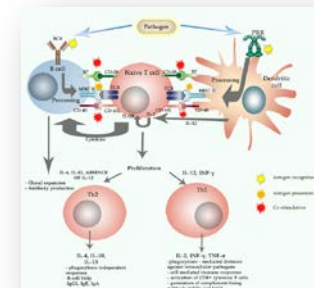
- εκκρίνονται από κύτταρα που έχουν υποστεί stress
- απελευθερώνονται από αποπτωτικά ή νεκρωμένα κύτταρα
- παράγονται από κατεστραμμένα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας



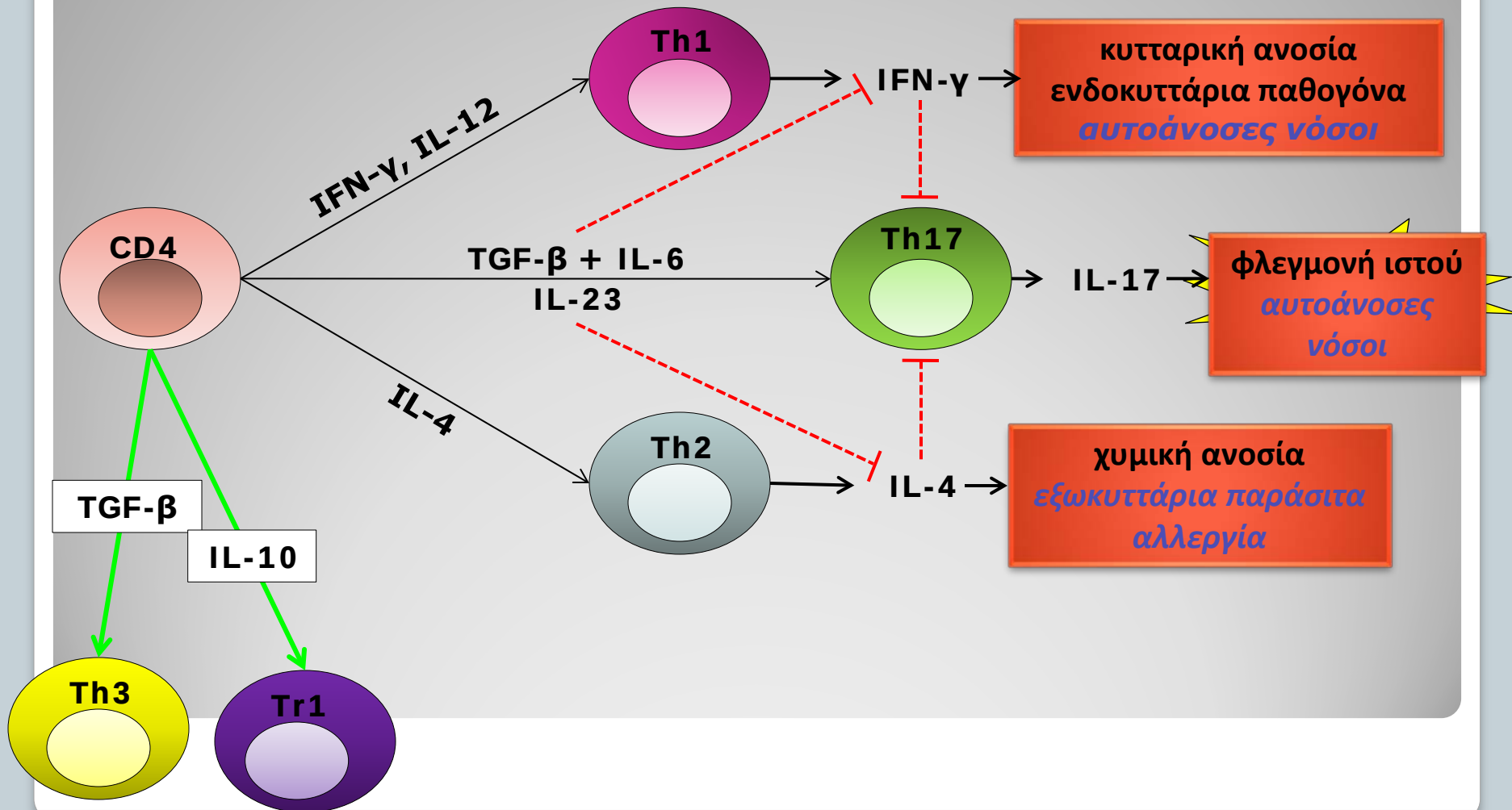
PRRs (Pattern recognition Receptors)

TLRs (Toll-Like receptors)





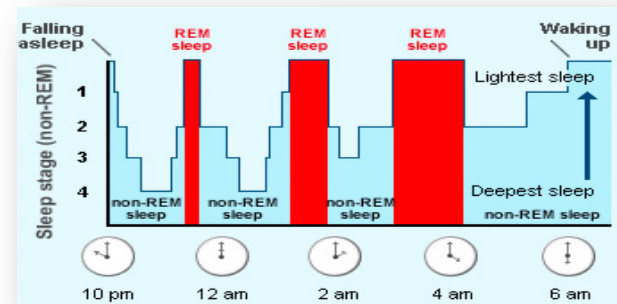
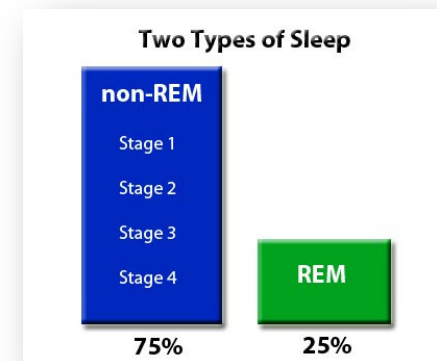
διαφοροποίηση



αρχιτεκτονική του ύπνου



- **φάσεις του ύπνου** (απεικόνιση συχνοτήτων)
- ✓ **NREM:** (*non Rapid Eye Movements*) απουσία χαρακτηριστικών οφθαλμικών κινήσεων (σε τέσσερα στάδια που αντιπροσωπεύουν τη μετάβαση από τον ελαφρύ στο βαθύ ύπνο των “**βραδέων κυμάτων**”)
- ✓ **REM:** (*Rapid Eye Movements*) ύπνος με ταχείες οφθαλμικές κινήσεις
κύκλος ύπνου 90’ (5-6 φορές)

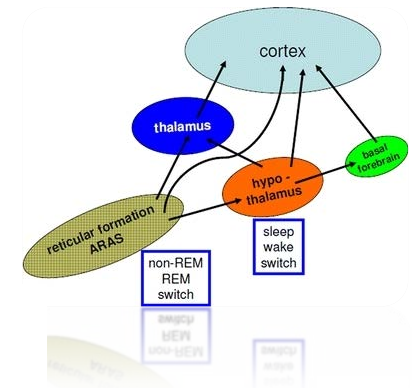
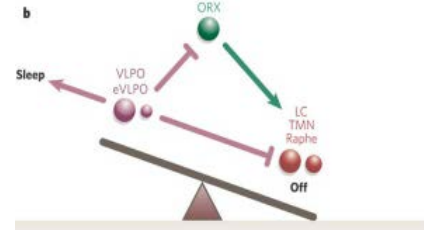
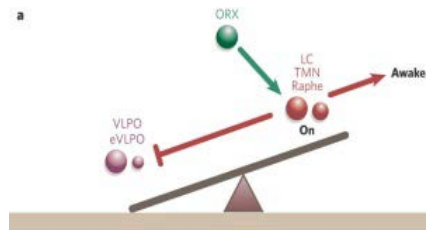
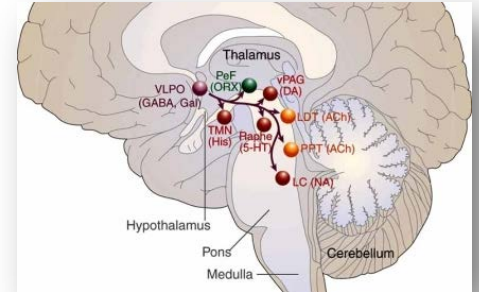


ύπνος/εγρήγορση

συγχρονισμένη νευροχημική διαδικασία

τρία αλληλεπιδρώντα νευρωνικά συστήματα:

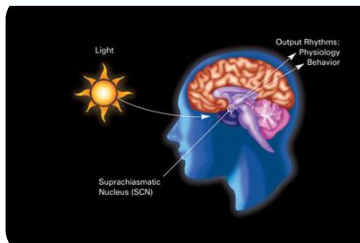
- ✓ ανοδικό δικτυωτό σύστημα της εγρήγορσης , **ARAS** (ascending reticular activating system) - **ορεξίνη**
- ✓ ένα για την προαγωγή του ύπνου NREM, **VLPO** (προοπτικό πυρήνα του υποθαλάμου) – **GABA, γαλανίνη**
- ✓ ένα που ρυθμίζει την παραγωγή του ύπνου REM, **Ach** (χολινεργικοί πλαγιοραχιαίοι πυρήνες)



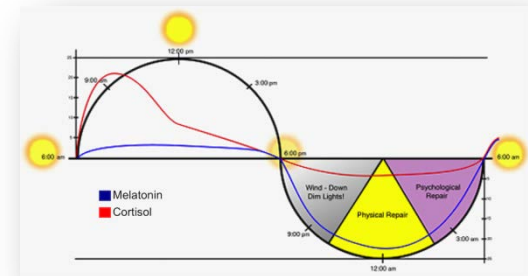
ρύθμιση του ύπνου

δύο παράμετροι ρυθμίζουν τον ύπνο

- ✓ **ομοιοστατική διαδικασία** (διαδικασία S)
καθορίζει την προοδευτικά και ποσοτικά αυξανόμενη ανάγκη για ύπνο
- ✓ **κιρκάδιος διαδικασία** (διαδικασία C)
προσδιορίζει την 24ωρη ρυθμική ταλάντωση του εσωτερικού βηματοδότη



ρυθμίζεται από ρολόι που βρίσκεται στον **υπερχιασματικό πυρήνα (ΥΧΠ)**, "**master clock**" του εγκεφάλου, στον υποθάλαμο



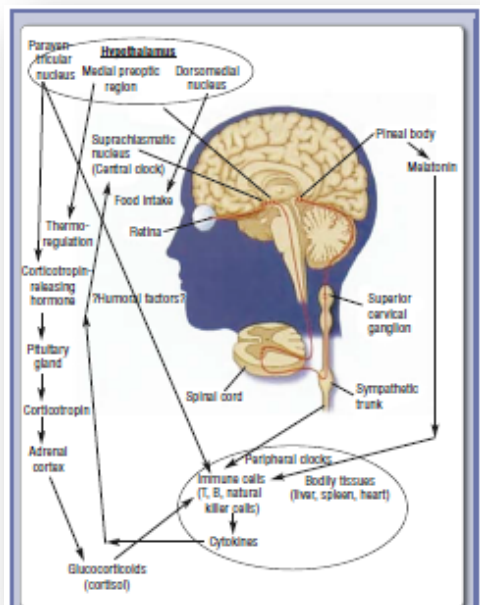
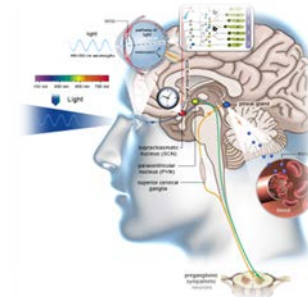
σταθεροποίηση του:

- εγρήγορση τη μέρα
- ύπνος τη νύχτα

κιρκάδιο σύστημα

αποτελείται από **τρία** στοιχεία

- ✓ **κεντρικό ρολόι** (**βηματοδότης**-πυρήνες του ΚΝΣ, **ΥΧΠ**)
- ✓ **νευρικές ίνες** – προσάγουν το φώς μέσω του αμφιβληστροειδούς
- ✓ **νευρικές ίνες** – μεταφέρουν την πληροφορία στην επίφυση

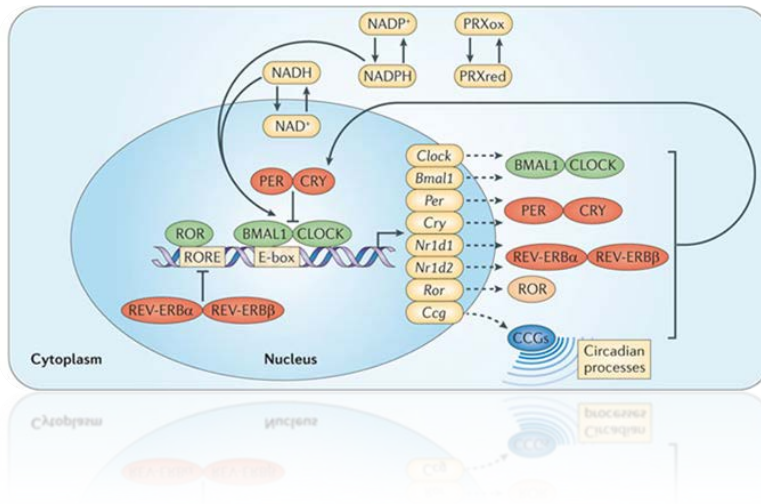
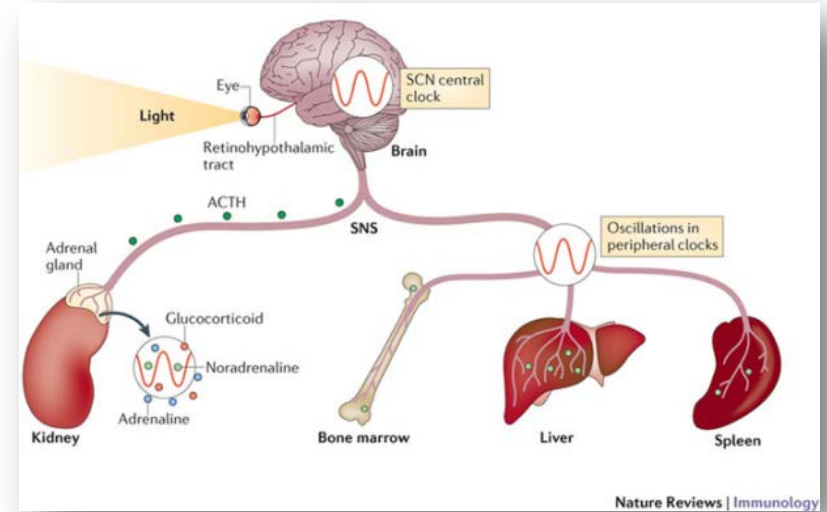


αποκωδικοποίηση **ηλεκτρομαγνητικού** σήματος σε **νευρομεταβιθαστικό** ερέθισμα που μέσα από μια **βιοχημική** αντίδραση στην επίφυση παράγεται **μελατονίνη** που τελικά διαβιβάζει ανάλογο μήνυμα στα περιφερικά **όργανα και κύτταρα**

- ✓ 10% του γονιδιώματος βρίσκεται κάτω από την επίδραση του κιρκάδιου ρυθμού

κεντρικό/περιφερικό “ρολόι”

το ερέθισμα από το κεντρικό ρολόι (**ΥΧΠ**)
μέσω χυμικών (**ACTH**) / νευρικών (**SNS**)
μεσολαβητών, συγχρονίζει περιφερικά
συστήματα (**ανοσιακό**) και κύτταρα
(**λεμφοκύτταρα, NK**)



σε μοριακό επίπεδο

- διασυνδεδεμένα μεταγραφικά - μεταφραστικά κυκλώματα ανάδρασης - **BMAL1/CLOCK** γονίδια
- μετα-μεταφραστικές διαφοροποιήσεις οξειδωτικών κύκλων των **PRX**, **NADPH**

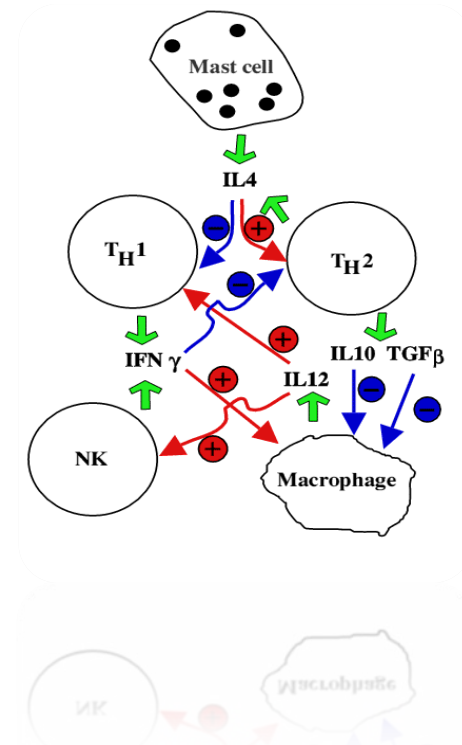
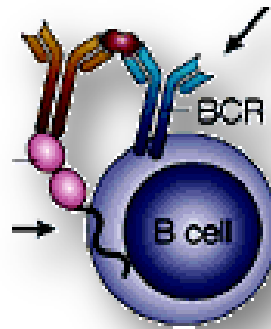
Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young
the **2017 Nobel Prize** in Physiology/Medicine

ανοσορύθμιση

το ανοσιακό σύστημα, με **πλαστικότητα** και **ιεραρχία** στη λειτουργία του και με τα ελεύθερα κινούμενα ανοσοϊκανά κύτταρα σε μια διαρκή **συνεργασία** με άλλες σταθερές ανοσολογικές δομές, ασκεί **ανοσορύθμιση...**

αυτοέλεγχος

- ✓ θετικός ή αρνητικός
- ✓ τοπικός ή συστηματικός
- ✓ μεσολαβούμενος από χυμικούς μεσολαβητές ή κυτταρική επαφή



ρυθμός και ανοσιακοί παράμετροι

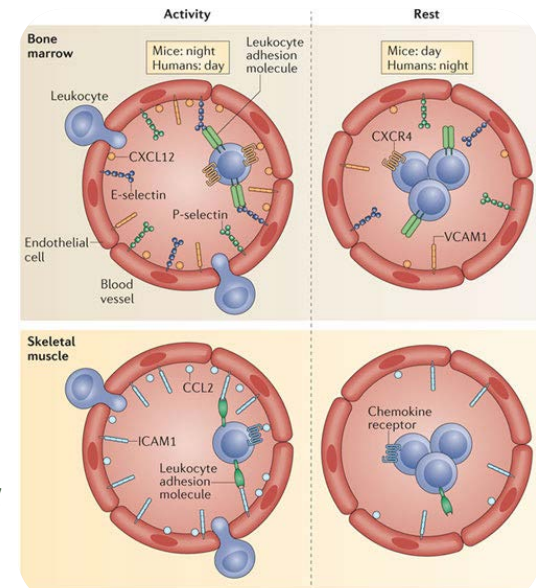
κirkάδιος ρυθμός σε:

- ✓ αιμοποιητικά κύτταρα
- ✓ ορμόνες
- ✓ κυτταροκίνες

αντίθετος ρυθμός :

ανοσοκύτταρα και χυμικοί μεσολαβητές

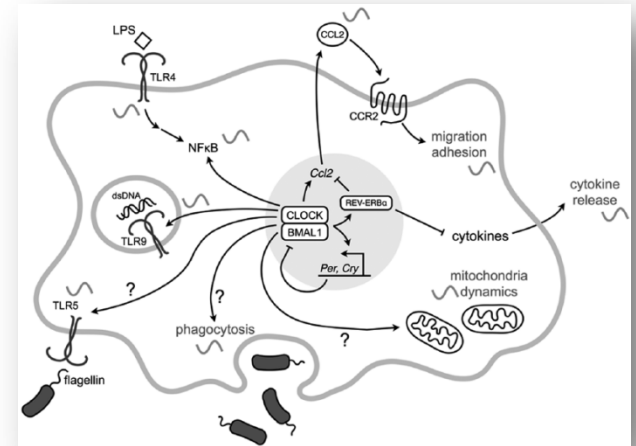
- ↑ HSPCs, λεμφοκύτταρα (εκτός CD8+) = **ηρεμία**
μετακίνησή τους από το μυελό στην κυκλοφορία = **ηρεμία**
(↓ υποδοχέων χημειοκινών - CXCR4)
- ↑ κορτιζόνη, επινεφρίνη, IL-1β, TNF = **ενεργό φάση**
- μετανάστευση HSPCs, ουδετερόφιλων από την κυκλοφορία στους ιστούς = **ενεργό φάση**
- η έκφραση των μορίων προσκόλλησης (ICAM, VCAM) εξαρτάται από τον ιστό και τις ανάγκες του σε κυτταρική συσσώρευση



κίρκάρδιος ρυθμός στη φυσική ανοσία

κινκάρδιος ρυθμός στις λειτουργίες των **NK** κυττάρων

- ✓ κυτταροτοξικότητα (εντονότερη αργά τη νύκτα)
- ✓ IFN- γ
- ✓ Granzyme B



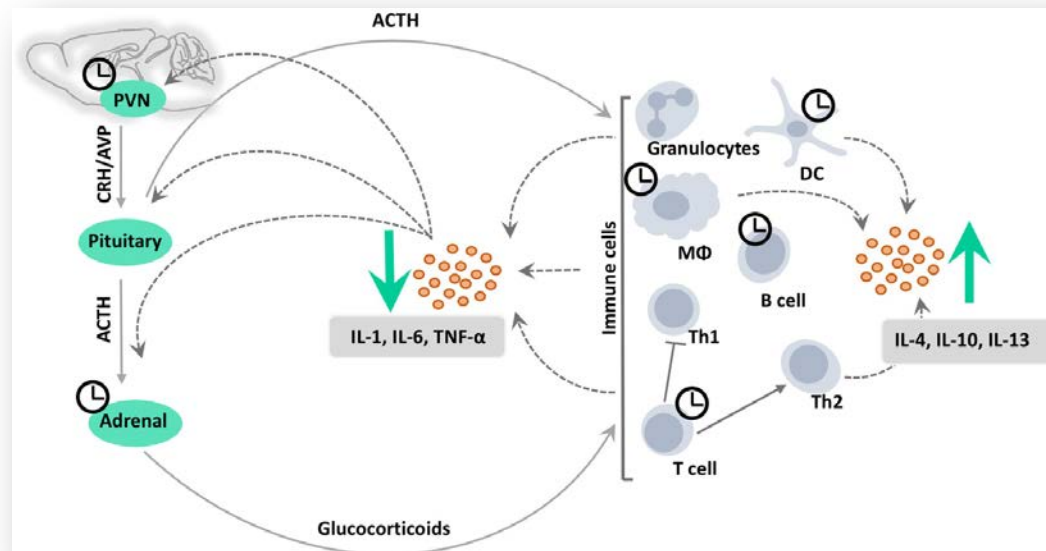
κικκάδιος ρυθμός στις λειτουργίες των **Μονοκυττάρων / Μακροφάγων**

- ✓ απάντηση των PRRs (**TLR4, TLR5, TLR9** ημερήσιες μεταβολές)
- ✓ έκφραση κυτταροκινών (**TNF α , IL-6** μετά από αντιγονική διέγερση)
- ✓ συσσώρευση στους ιστούς (ακολουθεί την έκφραση μορίων προσκόλλησης)
- ✓ φαγοκυττάρωση (εντονότερη αργά την ημέρα)

κινκάρδιος ρυθμός στην ειδική ανοσία

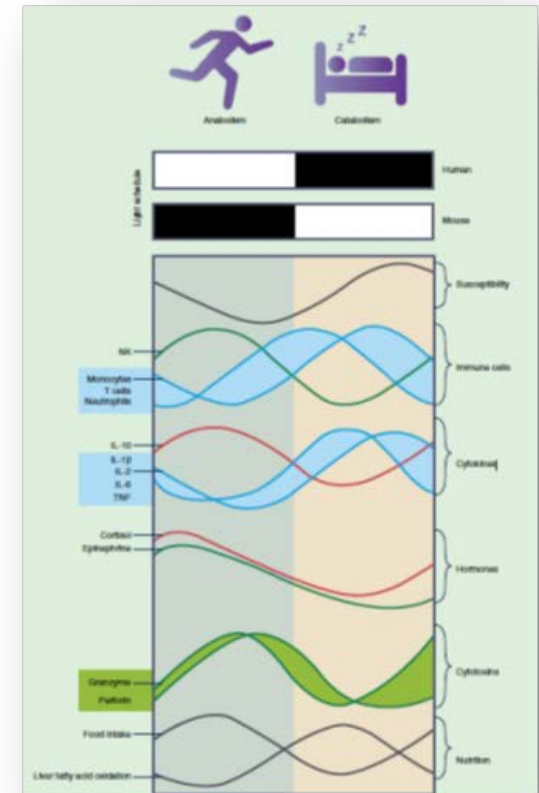
κινκάρδιος ρυθμός στην **T** και **B** κυτταρική απάντηση

- ✓ αυξημένος αριθμός T και B κυττάρων τη νύκτα
- ✓ παρθένα, μνημονικά και δραστικά CD4+, CD8+
- ✓ μεταστροφή της **Th1** σε **Th2** απάντηση (αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες)
- ✓ διαφοροποίηση των CD4+ σε **Th17** δραστικά κύτταρα την ημέρα



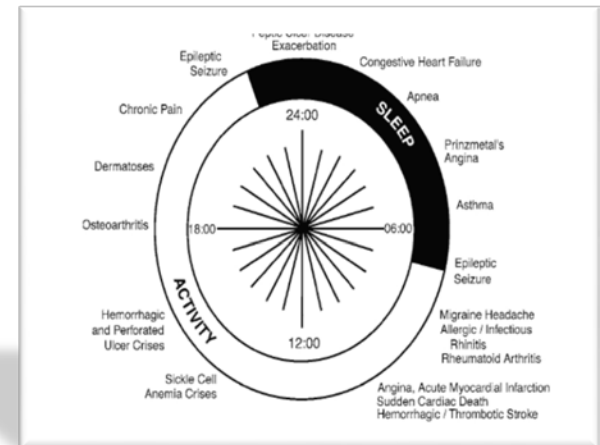
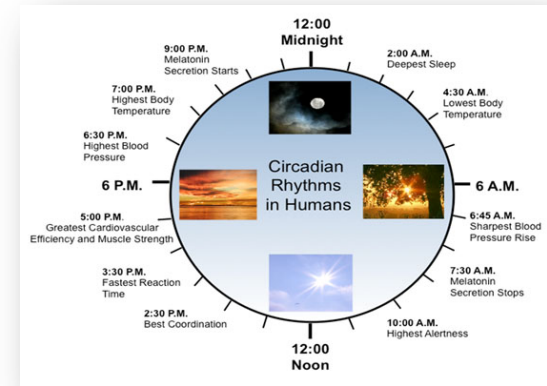
συνοψίζοντας...

- ✓ κirkάδιοι ρυθμοί είναι **ενδογενείς** ταλαντώσεις, σε όλα τα κύτταρα
- ✓ ο αριθμός των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων ταλαντώνεται στη κυκλοφορία με τρόπο **ανάλογο** με τη φάση της φυσικής δραστηριότητας του οργανισμού, με αιχμή κατά την **ηρεμία**
- ✓ σε αντίθεση με τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, συσσώρευση λευκοκυττάρων στους ιστούς συμβαίνει κατά προτίμηση κατά τη διάρκεια της **ενεργούς φάσης** του οργανισμού και διαμεσολαβείται από την έκφραση **μορίων προσκόλλησης** και χημειοκινών
- ✓ η απάντηση του οργανισμού σε οξείες φλεγμονώδεις προσβολές παρουσιάζει κirkάδιο ρυθμό = **συνδυασμός** κirkάδιου ρυθμού, κυκλοφορίας των λευκοκυττάρων, έκφρασης υποδοχέων TLRs και φαγοκυτταρικής δραστηριότητας
- ✓ χρόνια νοσήματα παρουσιάζουν κirkάδιες εξάρσεις των συμπτωμάτων τους που συνδέονται με έκφραση των **προφλεγμονωδών** μεσολαβητών



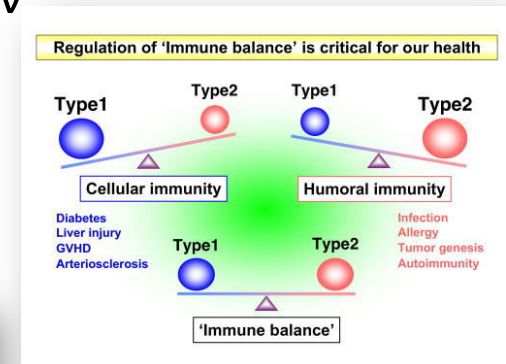
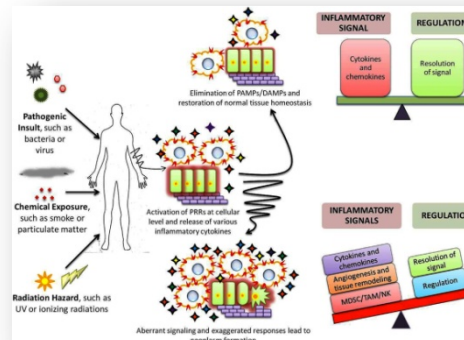
κirkάριος ρυθμός στα ανοσοκύτταρα

- ✓ ο κirkάριος ρυθμός των ανοσοκυττάρων θα πρέπει να **ενσωματωθεί** σε ένα ευρύτερο φυσιολογικό πλαίσιο
- ✓ είναι απαραίτητο να συνδεθεί με το **μεταβολικό, νευρο-ανοσιακό** και **καρδιαγγειακό** σύστημα
- ✓ είναι σημαντικό να αποδειχθεί η σημασία αυτής της ρύθμισης του ανοσιακού συστήματος για τη **λοίμωξη, τα αυτοάνοσα νοσήματα** και τον **καρκίνο**
 - για την εκτίμηση της **αιτιολογίας** αυτών των νόσων
 - για τη χρήση των χρονοβιολογικών στοιχείων στον σχεδιασμό αποτελεσματικών **θεραπειών**



ομοιόσταση και ισορροπία

- ✓ ικανότητα του ανοσιακού συστήματος να διατηρεί **σταθερό** τον αριθμό των κυττάρων/μορίων
- ✓ επιστροφή σε κατάσταση ηρεμίας με παραγωγή και διατήρηση **μνημονικών** κυττάρων
- ✓ δυνατότητα **ενεργοποίησης** της απάντησης σε νέα πρόκληση

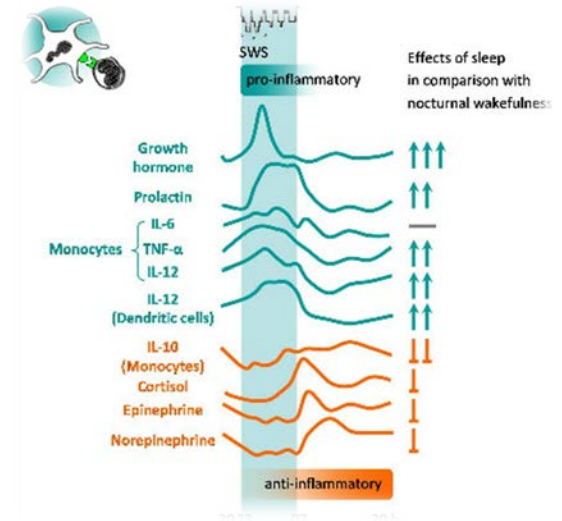


Ύπνος και ανοσία

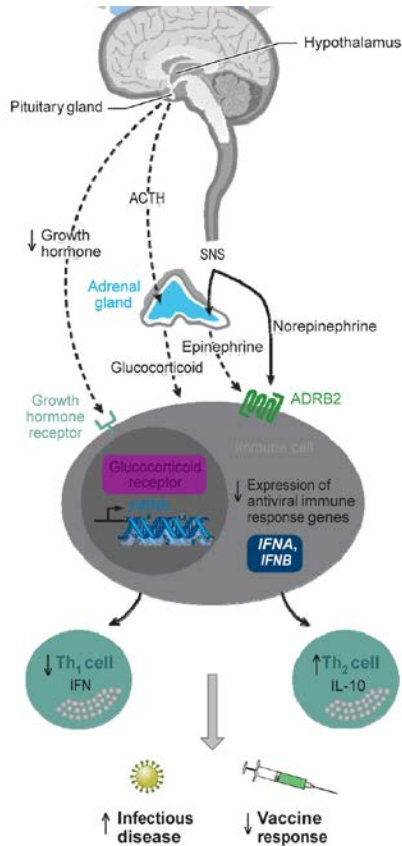
ομοιοστατικός ρόλος στη ρύθμιση της ανοσίας
(ανεξάρτητα από το κιρκάδιο ρυθμό)

νυκτερινός ύπνος ρυθμίζει πτυχές της ανοσίας όπως:

- ✓ NK αριθμό και NK δραστηριότητα χαμηλά νωρίς τη νύκτα, αυξημένα το πρωί
- ✓ αύξηση των επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα της IL-6
- ✓ ρύθμιση της σηματοδότησης των νευρικών λειτουργιών από την IL-6
- ✓ αύξηση λεμφοκυττάρων το απόγευμα και νωρίς τη νύκτα , μείωση το πρωί
- ✓ επαγωγή IL-2, IFN- γ , IL-12(επάγει Th1), μείωση IL-10
- ✓ επαγωγή Th1 απάντησης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των T λεμφοκυττάρων (από την αύξηση των GH και Pr) νωρίς τη νύκτα



διαταραχές ύπνου και ανοσιακή απάντηση

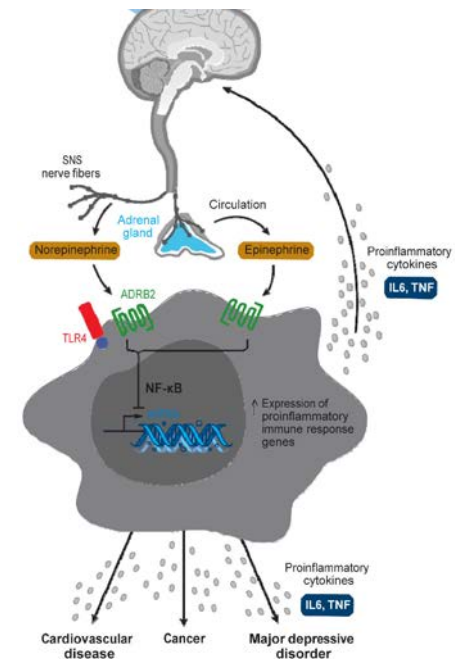


ειδική ανοσία

- ✓ μεταστροφή προς Th2 απάντηση (χαμηλό ratio IFN- γ /IL-10)
- ✓ μείωση της απαντητικότητας σε εμβόλια (influenza A, hepatitis A)

φυσική ανοσία

- ✓ ενεργοποίηση NF- κ B σηματοδότησης (ADRB2, TLR4)
- ✓ ενεργοποίηση παραγωγής IL-6, TNF- α
- ✓ αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νόσων, καρκίνου, κατάθλιψης



χρόνιες διαταραχές ύπνου και ανοσία

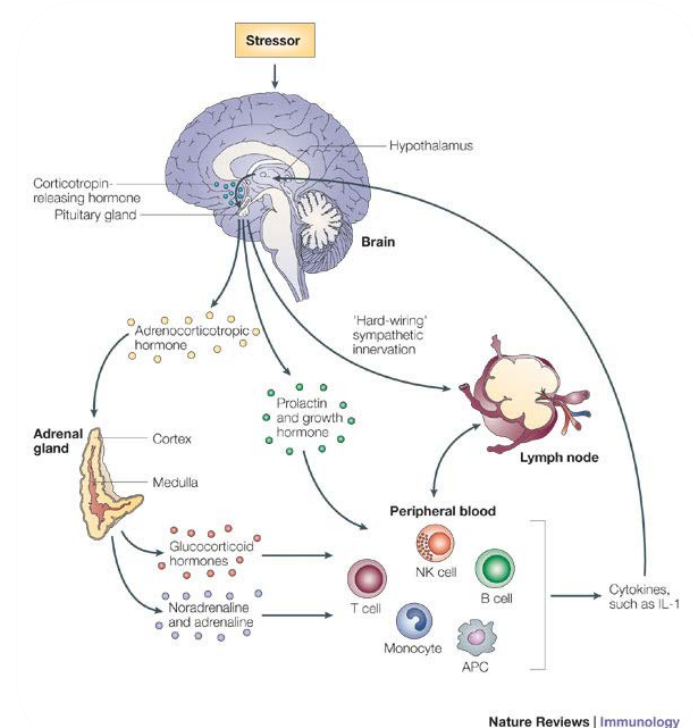
χρόνιες διαταραχές ή απώλεια ύπνου = ενεργοποίηση της “**stress**” απάντησης

πειραματικά δεδομένα:

- ✓ σχετική διαταραχή ύπνου = μείωση μόνο των NK
- ✓ απώλεια ύπνου = μείωση παραγωγής IL-2
= αύξηση Th2 απάντησης
= μείωση IL-12
= αύξηση IL-10
= μικρές αλλαγές IL-4, IFN-γ

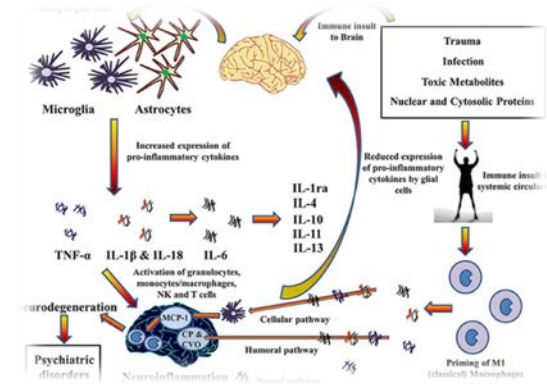
πραγματικά δεδομένα:

- ✓ αύξηση της CRP και των IL-6, TNF, IL-17
- ✓ μείωση της ενεργότητας των NK
- ✓ μείωση των CD3+, CD4+, CD8+ (χρόνια αϋπνία)



ανοσία και ύπνος

“αμφίδρομη συνομιλία”



ανοσιακή απόκριση επάγει **διαταραχή ύπνου** μέσω κυτταροκινών:

- ✓ ενεργοποιούν νευρικές ίνες τοπικά στους ιστούς
- ✓ διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό
- ✓ παράγονται τοπικά στον εγκέφαλο

οι κυτταροκίνες παράγονται από νευρώνες, μικρογλοία, αστροκύτταρα

- ✓ IL-1β, TNF (υποστηρίζουν τη ρύθμιση ύπνου/εγρήγορση)
- ✓ IL-2, IL-6, IL-18 επάγουν τον NREM ύπνο
- ✓ IL-4, IL-10, IL-13, TGFβ αναστέλλουν τον NREM ύπνο

νοσήματα και ύπνος

νοσήματα και **θεραπείες** μπορούν να επηρεάσουν τον ύπνο

αυτοάνοσα νοσήματα =

- ✓ αποδιοργάνωση ύπνου
- ✓ υπνηλία την ημέρα

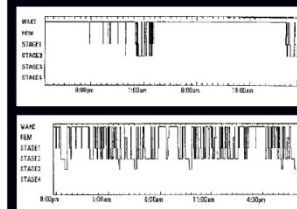
βαριές λοιμώξεις (ΜΕΘ) =

- ✓ μείωση της ποιότητας ύπνου
- ✓ διαταραχή σταδίων του ύπνου

Autoimmune disease	Wake	Arousal	REM	TST	WASO	SL	S1	S2	SWS	SE
Myasthenia gravis ^{77,78}	↑	↑	↓	↓	N	↑	↑	=	↓	↓
Juvenile rheumatoid arthritis ⁷⁹⁻⁸¹	N	↑	=	↑	↑	=	=	=	↓	=
Rheumatoid arthritis ⁸²	N	↑	N	=	↑	=	=	=	N	=
Systemic lupus erythematosus ^{83,84}	=	↑	N	N	N	=	↑	N	↓	↓
Ankylosing spondylitis ⁸⁵	N	N	N	N	N	N	↑	N	↑	N
Sjogren's syndrome ⁸⁶	↑	↑	N	↓	↑	N	N	N	N	↓
Scleroderma ⁸⁷	N	↑	↓	N	N	N	N	N	↑	↓
Osteoarthritis ⁸⁸	N	N	N	N	N	N	↑	↓	N	N
Type 1 diabetes ⁸⁹	N	N	=	=	=	N	=	↑	=	N
Multiple sclerosis ⁹⁰	N	↑	=	N	N	=	=	=	=	↓

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1261 (2012) 97–106

Characteristics of Sleep in the ICU



- Severely fragmented – (>80 arousals/ hour)
- Increased stage 1
- Decreased or absent Slow Wave & REM
- Distributed over day and night

Aurell et al., *BMJ* 1985;290:1029-32

Cooper et al., *Chest* 2000;117:809-18

Orr et al., *Am J Card* 1977;39:196-201

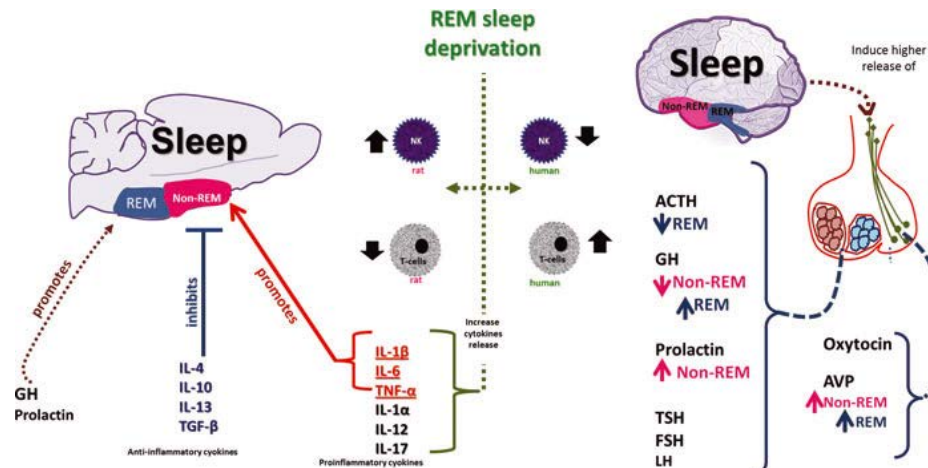
Freedman et al., *AJRCM* 2001;163:451-7

συνοψίζοντας...

η έκφραση ορμονών και κυτταροκινών **ρυθμίζει** φυσιολογικό ύπνο
ορμόνες και κυτταροκίνες **τροποποιούν** το μοτίβο του ύπνου

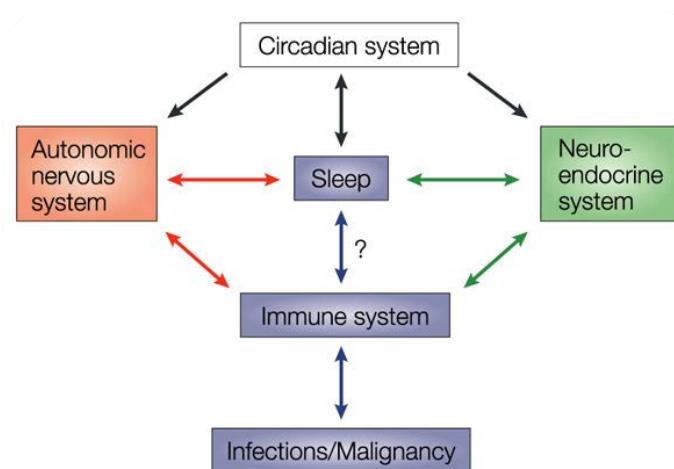
εάν η απώλεια του ύπνου είναι ικανή να τροποποιήσει το
χρονοδιάγραμμα της παραγωγής και δράσης ορμονών και κυτταροκινών,
τότε αποδεικνύεται ότι

“ο ύπνος **είναι υπεύθυνος** για τη διατήρηση της
νευρο-ανοσο-ενδοκρινικής αλληλεπίδρασης”



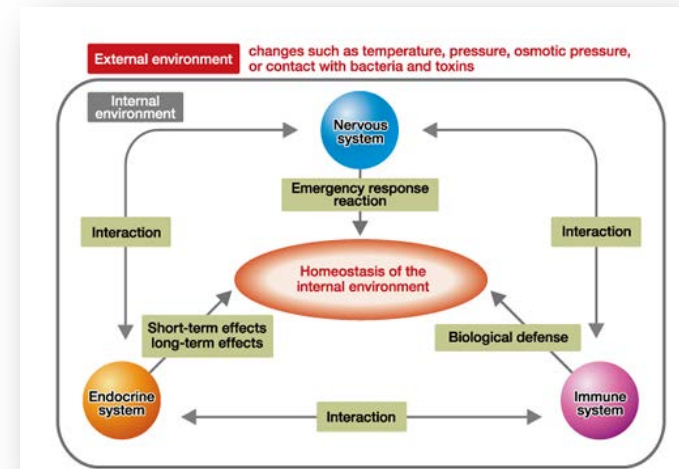
συνοψίζοντας...

"Sleep should be considered a vital part of the immune system" (Bryant, Trinder, & Curtis 2004)



Nature Reviews | Immunology

Nature Reviews | www.nature.com/nrn



σας ευχαριστώ



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

24^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

Αθήνα, 18-22 Φεβρουαρίου 2019

