

## שיעור 2- השפעת המוח על מערכת החיסון

פרופ' אסיה רולס

יום חמישי 06 יוני 2024 10:17

הקשר בין המוח למערכת החיסון הוא דו כיווני. **מה שקורה בגוף משפיע על המוח** - למשל, הרבה פעמים מחלות מלוות בחרדה קלה. זאת מכיוון שתהליכים במערכת החיסון (שגורמים בין היתר משינויים במיקרוביום) משפיעים על המוח. הרבה פעמים כשחולים יש גם אנהדוניה - חוסר רצון לתקשר עם העולם - ההיגיון האבולוציוני של זה הוא שלא נדביק אחרים.

מצד שני, גם **המוח משפיע על מערכת החיסון**. למשל, יש מחקרים המראים כי אנשים שיש להם תמיכה חברתית מתמודדים יותר טוב עם מחלות: בשנות ה-80 פסיכולוג שעבד עם חולי איידס ניסה למצוא רכיבים אישיוניים שקשורים למידת ההתפרצות של המחלה. רוב האוכלוסייה שהוא עבד איתה היו גייז, והייתה קורלציה בין יציאה/חוסר יציאה מהארון לבין קצב התקדמות המחלה. עוד דוגמה להשפעת המוח על מערכת החיסון היא **פלסבו** - אנשים מקבלים כדור דמה והמצב שלהם משתפר. מחלות שמגיבות טוב לפלסבו היא כאב, דיכאון ובעיקר **פרקינסון** - בהמשך נראה למה.

אנחנו יודעים שבפלסבו כדור גדול עובד יותר טוב מכדור קטן. גם צבע הכדור משפיע - תופעות הלוואי שמלוות את כדור הדמה משתנות כשצבע הכדור שונה. בנוסף, אחד הדברים שממש משפיעים על פלסבו זה כמה התרופה עולה.

תחום הכאב מאוד נפגע מהפלסבו - חברות תרופות כמעט לא מפתחות טיפולים לכאב כי זה עולה המון כסף והרבה פעמים התרופות נופלות בשלב הניסויים הקליניים.

עשו מחקר על תרופות שעברו אישור FDA. בשנת 1996 היה הבדל - התרופות עבדו יפה והתגובה לתרופות הייתה יותר טובה מהתגובה לפלסבו. אבל ב-2013 התרופות עבדו הרבה פחות טוב בהשוואה לפלסבו ופחות תרופות עברו אישור FDA, לא כי התרופות לא טובות אלא תגובת הפלסבו מאוד עלתה - נהיינו יותר טובים בלהגיב לפלסבו.

\*זה בעיקר בארה"ב כי שם מותר לפרסם תרופות נגד כאב.

\*אחד הדברים שיכולים להרוס את הניסוי הקליני ולגרום לכך שתהיה תגובה טובה לפלסבו היא להביא אחות ייעודית לניסוי - יש לה זמן, היא נחמדה, מדברת עם האנשים מתייחסת אליהם יפה ואז גם לפלסבו הם מגיבים טוב.

אז לכאורה נראה שהתחום נפגע כתוצאה מהתגובה לפלסבו, אבל מצד שני יש פה פוטנציאל - תרופה שעובדת בלי הרבה תופעות לוואי.

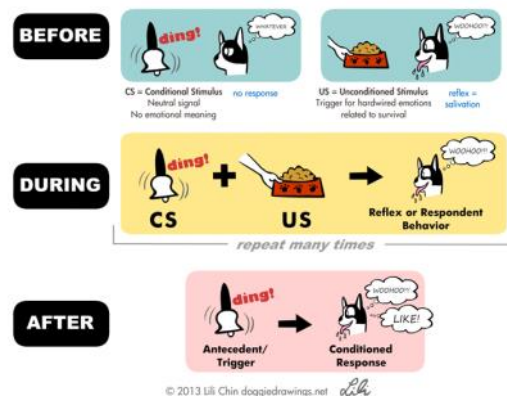
**Nocebo** - התאום הרשע של הפלסבו - מצב בו אנשים מקבלים תרופת דמה ומפתחים אליה תופעות לוואי שהם חושבים שהם אמורים לקבל כתוצאה מהתרופה (התופעות לוואי שקראו בעלון של התרופה). ראו את זה מאוד חזק בחיסוני קורונה.

### הקשר בין גוף ונפש -

- **דקארט** דיבר על זה שיש שני רכיבים: הגוף והנפש (matter and mind) שהם שני דברים נפרדים אחד מהשני, ואחד יכול להתקיים ללא השני. זה פתח את הדיון בנושא הקשר בין גוף לנפש: איך יכול להיות שהם נפרדים לגמרי אם הם משפיעים אחד על השני? למשל, אני חושבת ואז מזיזה את הרגל. אז איך עובר המידע מהישות הרוחנית (מחשבה) למשהו פיזיולוגי?
- הרפואה העתיקה מאוד מבוססת על גוף ונפש - **היפוקרטס** אמר שיותר חשוב לדעת איזה סוג של אדם חולה במחלה מאשר לדעת איזה סוג של מחלה יש לאדם.
- ב-1926 החוקרים Metal'nikoff & Chorine גילו תופעה של **התניות פבלוביות באימונולוגיה**. אבל המחקר הזה נשאר בגבולות רוסיה ואותו דבר התגלה מחדש ב-1975 ע"י Ader and Cohen בארה"ב, וכך נפתח התחום של פסיכואימונולוגיה.

**חזרה קצרה על התניות פבלוביות** - פבלוב חקר מיצי קיבה של כלבים. כל פעם שהוא היה נכנס לחדר הוא היה בא עם פעמון. הכלבים ידעו שכל פעם שהוא בא עם פעמון הם מקבלים אוכל, והם התחילו לחבר בין הפעמון לאוכל, עד כדי כך שמיצי הקיבה התחילו לפעול כבר כשהוא צלצל בפעמון. כלומר נוצר חיבור בין הפעמון לאוכל גם ברמה הפיזיולוגית.

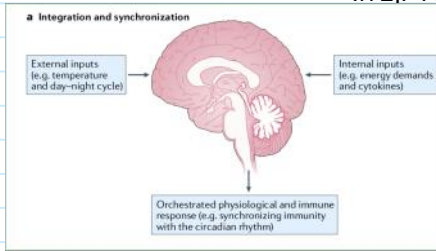
#### CLASSICAL (PAVLOVIAN) CONDITIONING



**מה עשו בהתניות באימונולוגיה?** לקחו חולדות, נתנו להן סכרין (כמו סוכרזית) והזריקו לדם תרופה שמדכאת את מערכת החיסון. עשו זאת כמה פעמים. יצרו התניה כך שבסופו של דבר כאשר נתנו לחולדות סכרין (בלי להזריק כלום), הסתכלו בדם שלהן וראו דיכוי חיסוני. זה אומר שברגע שנתנו סכרין המוח של החולדות מפעיל תהליך של דיכוי חיסוני. עשו את ההתניות האלה עם המון דברים כמו צלילים וכו'. רוב המחקר בשנים האחרונות נעשה ע"י Manfred Scheldowski.

עבשיו נצטמצם מהשאלה הכללית של mind-body לשאלה ביולוגית ממוקדת: במקום mind נסתכל על פעילות מוחית ובמקום body נסתכל על מערכת החיסון.

**למה בכלל לתת למוח לשלוט על מערכת החיסון?** יש 3 סיבות עיקריות: אינטגרציה, מהירות, פרדיקציה.



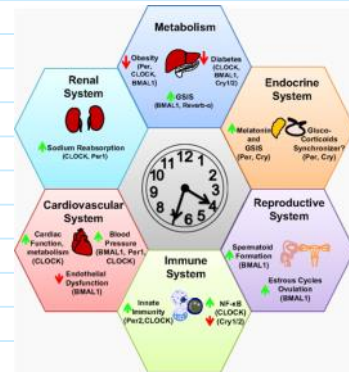
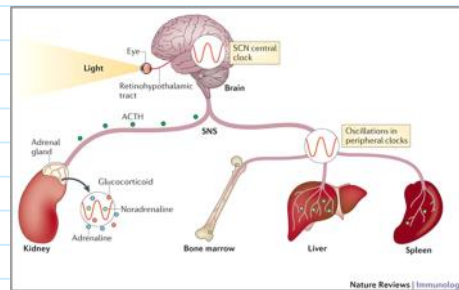
- **אינטגרציה** - למערכת החיסון יש המון דרישות בשביל לתפקד בצורה טובה, היא צריכה ששאר הגוף יתמוך בה. למשל, היא צריכה אנרגיה. דוגמה נוספת: עלייה בחום - המוח גורם לעלייה בחום כשחולים וזה מאזן את השיח עם מערכת החיסון. צריך גם איזון - לפעמים התגובה של מערכת החיסון דורשת להוריד פעילות של מערכות אחרות. לכן, צריך אינטגרציה בין סיגלים חיצוניים (טמפרטורת הסביבה, שעון ביולוגי ועוד) לבין סיגלים פנימיים (למשל מצב מטבולי). אינטגרציה זו מתווכת ע"י המוח.

**דוגמה: השעון הביולוגי** - יש תהליכים שאי אפשר לעשות במקביל: שינה ואכילה,

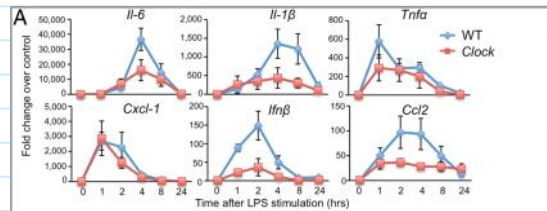
גדילת עצמות ותנועה. לכן כל המערכות הפיזיולוגיות מסונכרנות ע"י השעון הביולוגי, כולל מטבוליזם. כל הגנים של השעון משתנים כתלות בשעות היממה.

מדען בשם פול פרנה גילה שאפילו תהליכים הקשורים בהתמודדות עם סרטן תלויים בשעון הביולוגי. הוא מתאר את השעון הביולוגי כמה שמסנכרן תנועה של תאי גזע של מערכת החיסון ממח העצם. תאי גזע של מערכת החיסון הם חשובים כי אנחנו מאבדים דם ומשתמשים בתאים של מערכת החיסון ולכן אנחנו צריכים כל הזמן לחדש אותם. התאים צריכים לזוז מהעצמות לדם ובין העצמות השונות בגוף. תאי גזע הם מאוד "יקרים" - אנחנו מאוד לא רוצים שייפגעו כי אסור שיהיו בהם מוטציות. אנחנו צריכים לשמור עליהם. לכן הנדידה של תאי הגזע מתרחשת בלילה, כשלא קורים הרבה דברים ויש פחות סיכוי לפגיעה.

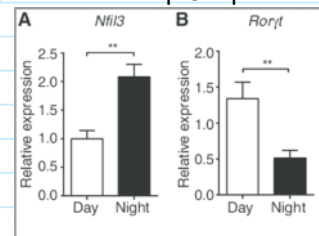
**איך עובד השעון הביולוגי?** האור נקלט מהעין ומגיע לSCN שהוא האזור במוח ששולט בשעון. ה-SCN שולט במערכת העצבים הסימפתטית ששולחת שלוחות לכל האיברים, ודרכה (גם קצת דרך הפאראסימפתטית) כל האיברים מסתנכרנים עם השעון הביולוגי.



במאמר מ-2013 הסתכלו על רמות של **ציטוקינים** בין עכברים רגילים לעכברים שדפוקים בגן clock של השעון הביולוגי. ראו כי בעכברים רגילים יש ספייקים של עלייה ברמות הציטוקינים במהלך היום, ואילו בעכברים מוטנטיים ב-clock הספייקים הרבה יותר נמוכים.



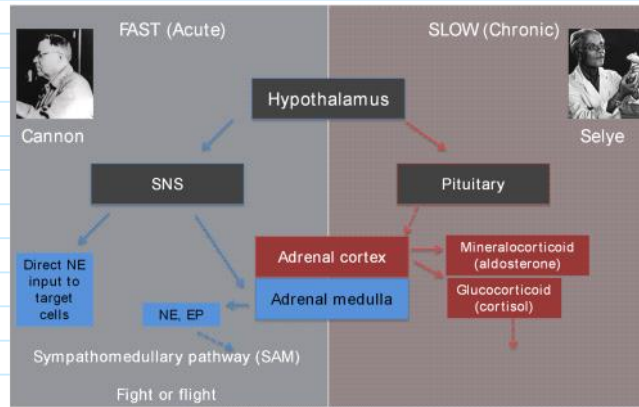
במאמר נוסף הסתכלו על **תאי Th17** שנמצאים באיברי מוקוזה - רקמות ריריות החשופות לסביבה החיצונית. תאים אלה מגינים מפני זיהומים של חיידקים ופטטריות. צריך להיות שם שעון ביולוגי כי ביום אנחנו יותר חשופים לפתוגנים ולכן צריך יותר להגיב, אבל צריך איזון - אסור להגיב יותר מדי כדי שלא יהיו מחלות אוטואימוניות. ההתמיינות של תאי Th17 תלויה בפקטור RORγt. ראו כי הרמה של פקטור זה גבוהה יותר ביום מאשר בלילה. הסתכלו גם על פקטור אחר וראו שהרמה שלו גבוהה יותר בלילה מאשר ביום. מכך הסיקו כי ההתמיינות של תאים מסוימים מושפעת מההבדל בין יום ללילה.



השעון הביולוגי הוא רק דוגמה אחת לנושא של אינטגרציה, יש עוד פקטורים רבים הקשורים לכך.

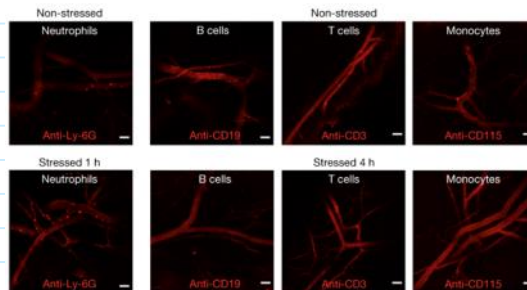
- **מהירות** - לפעמים צריך תגובה אימונולוגית מאוד מהירה, למשל במצב של סטרס אקוטי. זאת מכיוון שסטרס הוא סוג של ציפייה לפגיעה שיכולה להיות. יש שני מסלולים המתווכים תגובת סטרס:
  - **המסלול המהיר: fight or flight** - מתווך ע"י נוירונים של מערכת העצבים הסימפתטית (SNS). מערכת זו גורמת לשחרור נוראדרנלין לתאי מטרה. בנוסף, המערכת יכולה גם לשלוח סיגל למדולה של בלוטת האדרנל. האדרנל יכול לשחרר הרבה נוראדרנלין (משם מגיע רוב NE בדם).
  - **המסלול האיטי:** ציר ה-HPA. פה הסיגל הוא הורמונים. ההיפותלמוס שולח סיגל להיפופיזה ששולחת סיגל לקורטקס של האדרנל, ובתוצאה מכך יש שחרור של קורטיקוסטרון ומינרלוקורטיקואידים.

## שני המסלולים מתחילים מההיפותלמוס.

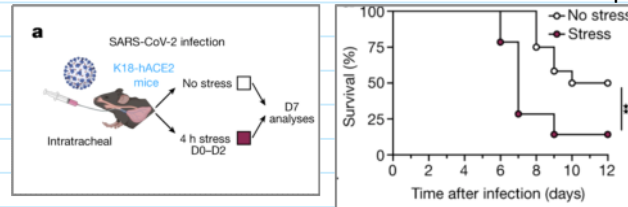


במאמר חדש ראו כי איזורים במוח הקשורים לפעילות מוטורית כמו בריחה, יכולים לגרום לניוד מהיר של נוטרופילים ממח העצם לקומות פריפריאליות. נוטרופילים הם התאים המהירים, הראשונים שמגיעים בתגובה חיסונית. לעומת זאת, ההיפותלמוס גורם לתנועה של מונוציטים ולימפוציטים דרך מסלול אחר. כלומר, המוח יכול להפעיל מספר מסלולים תלוי בתגובה הנדרשת ובסוג הסטרס. למשל סטרס שבו אני רצה יגרום להפעלת נוטרופילים, ואילו סטרס שבו אני רק עומדת וחושבת יפעיל ניוד של מסלול אחר.

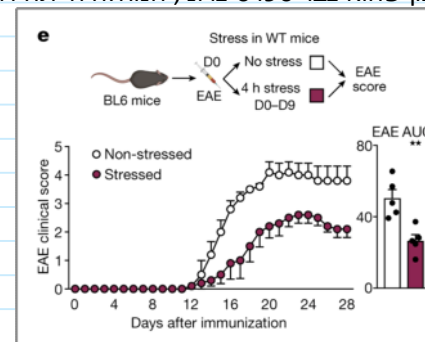
בתמונות הבאות רואים כלי דם בהם התאים האימוניים מסומנים באמצעות נוגדנים. בעכברים שעברו סטרס רואים הרבה יותר תאים מסומנים שונים בדם.



לאחר מכן בדקו את ההשלכות של הסטרס על ניוד ותגובה חיסונית. בדקו את זה בעכברים עם קורונה ובדקו כמה שורדים לאורך זמן. העכברים שהיו בסטרס מתו מהר יותר. כנראה הסטרס גרם להפעלת מסלול שעיכב את התגובה החיסונית.



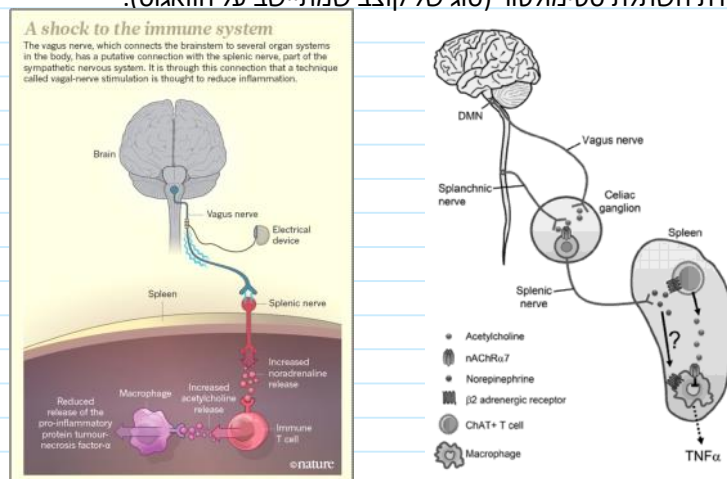
מצד שני, הראו כי סטרס אקוטי יכול לעזור במחלות אוטואימוניות כי הוא מדכא את התגובה החיסונית. למשל, במודל של טרשת נפוצה, חומרת המחלה יותר נמוכה בעכברים שעברו סטרס אקוטי. אבל יכול להיות שאם היו מסתכלים על הסטרס לאורך זמן שהוא כבר סטרס כרוני, המחלה הייתה דווקא יותר חמורה.



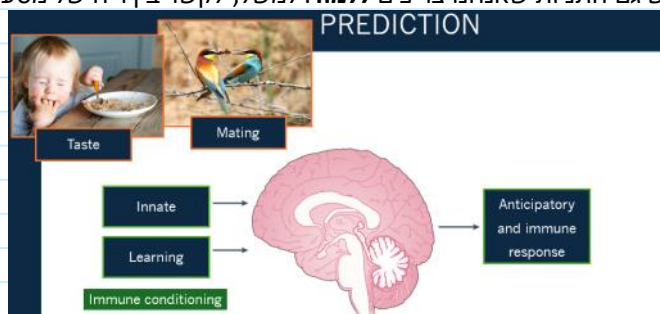
לפעמים צריך לעצור את התגובה החיסונית מאוד מהר - למשל במקרים של ספסיס או סערת ציטוקינים - סערה של מערכת החיסון כתוצאה מחוסר בקרה. לשם כך למערכת החיסון יש בלמים פנימיים - בתגובה חיסונית מופרשים ציטוקינים פרו-אינפלמטוריים ומיד לאחר מכן גם ציטוקינים אנטי-אינפלמטוריים. אבל לעיתים הבלמים לא מספיק מהירים והמערכת מגיבה חזק מדי. כאן המוח נכנס לתמונה.

**Inflammatory reflex** - החוקר קווין טרייסי ראה שהפעלה של עצב הוואגוס (פאראסימפתטי) גורמת לדיכוי של מערכת החיסון ויכולה לדכא ספסיס. הוא הראה שיש סיגנל מהוואגוס שבסופו של דבר מגיע לטחול. הסיגנל הוא אצטילכולין, שגורם לשינוי כלשהו במקורפאגים המוביל לירידה בשחרור  $TNF\alpha$  (ציטוקין פרו-אינפלמטורי), וזה גורם לשינוי בתאי T וירידה בפעילות מערכת החיסון. הטעות שלו הייתה במאיפה משוחרר Ach. בסופו של דבר התגלה שאצטילכולין שוחרר ע"י מקורפאגים! מסתבר שהרבה תאים של מערכת החיסון יכולים להפריש כל מיני נוירטרנסמיטרים ונוירופפטידים. [להעשרה: הוא היה בטוח שיש עצבוב פאראסימפתטי של הטחול, עם השנים התברר שאין כזה עצבוב ואז הוא היה צריך להבין

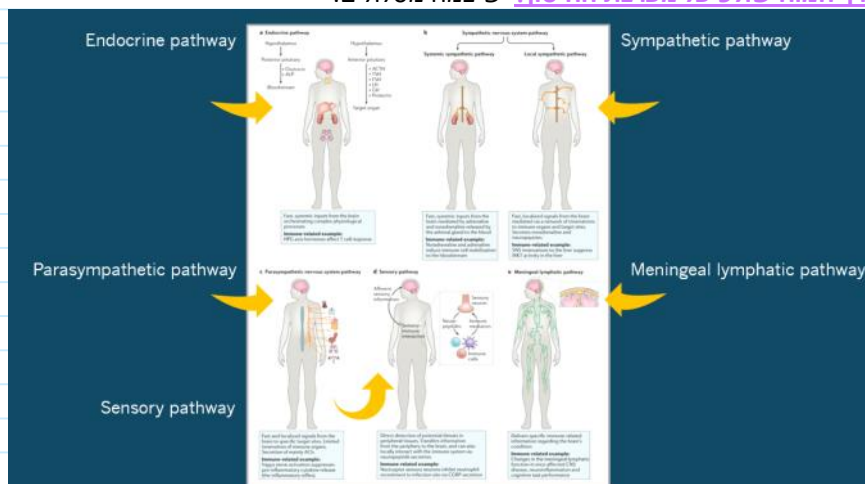
מאיפה הגיע Ach, ומסתבר ששחרור נוראדרגלין גורם למקרופאגים להפריש אצטילכולין וזה משפיע גם על תאי T. זה הפך להיות תעשייה בתחום ההנדסה הביו רפואית - אפשרות לטיפול במחלות אוטואימוניות דרך סטימולציה של הוואגוס, בעזרת השתלת סטימולטור (סוג של קוצב שמתיישב על הוואגוס).



- **פרדיקציה** - היכולת לצפות מה יקרה - לשם כך יש התניות: זה נותן לנו יכולת לקשר בין משהו שקרה למה שהולך לקרות. חלק מההתניות הן **מולדות** והשתרשו במהלך האבולוציה: למשל, אכילה או אינטראקציות עם אנשים מהווים סיגנל לזה שעוד מעט ניחשף לחיידקים. גם טעם מר וריחות מסוימים יכולים להוות סיגנל לטוקסינים/חיידקים. יש גם התניות שאנחנו צריכים **ללמוד**. למשל, לקשר בין ריח של מסעדה מסוימת לקלקול קיבה שחטפנו שם.

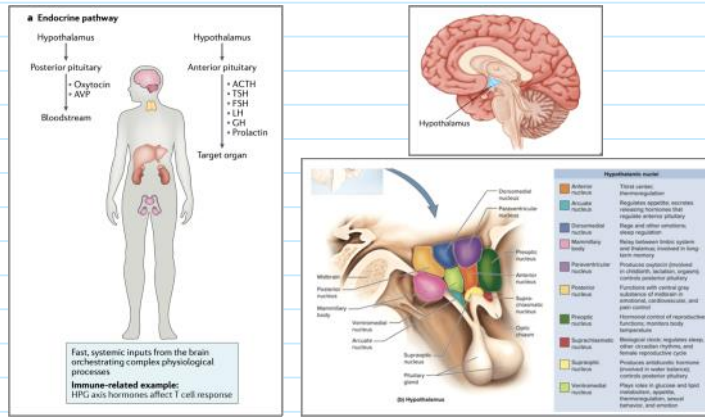


**איך המוח שולט על מערכת החיסון?** יש כמה מסלולים:



1. **המסלול האנדוקריני (הורמונלי)** - מתחיל מההיפותלמוס ועובר להיפופיזה. בהיפותלמוס יש כל מיני אזורים שכל אחד מעורב בתהליכים הומאוסטטיים אחרים. מדובר בתהליכים פיזיולוגיים מאוד בסיסיים כמו רגולציה על אכילה, שינה, שתייה וכו', שנשלטים ע"י הורמונים. יש מסלול שמשחרר הורמונים לדם ויש מסלול ששולח הורמונים שיש להם איברי מטרה מאוד ספציפיים. זה מסלול יחסית מהיר אבל יכול לסנכרן במקביל הרבה תהליכים. לדוגמה, בתהליכי התבגרות וסגרציה מינית המערכת ההורמונלית תומכת בתהליכים שונים ובאימונולוגיה שונה בין נשים לגברים. למשל, ברחם יש כל מיני תהליכים אימונולוגיים. בתהליך הלידה חלק מהשחרור של התינוק נעשה ע"י תאי NK - כי זה תא שיכול להרוג תאים וכך לפרק קשרים, וע"י מקרופאגים שיכולים לאכול רקמות. כלומר, המון תהליכים ביולוגיים מתווכים ע"י תאי מערכת החיסון והמערכת ההורמונלית יכולה לנהל תהליכים אלה.





## 2. המערכת הסימפתטית - המערכת הסימפתטית מעבבת את כל האיברים, כולל האיברים של

מערכת החיסון כמו הטחול ובלוטות הלימפה. המערכת הפאראסימפתטית מעבבת איברים יותר באופן כללי, לא מעבבת את הטחול ובלוטות הלימפה.

בתוך המערכת הסימפתטית אפשר לעשות הפרדה לשני מסלולים:

**המערכת הסימפתטית הסיסטמית** - המסלול ששולח סיגנל לאדרנל - הפרשת נוראדרנלין לדם

- סיגנל למוביליזציה של תאי מערכת החיסון לדם ותגובת סטרס.

**המערכת הסימפתטית הלוקאלית** - סיגנלים שנשלחים ישירות לאיברים השונים.

למשל, אחרי שבץ, סביבת המוות הנפוצה ביותר חוץ מהשבץ עצמו היא דלקת ריאות. למה?

כשיש שבץ, המוח דרך המערכת הסימפתטית שולח סיגנל לכבד וגורם לדיכוי של אוכלוסיית תאים שנקראת **invariant NKT** - תאים המהווים רגולטורים של התגובה החיסונית. כך המוח

מדכא את התגובה החיסונית. מנגנון זה נועד להגן על המוח - המוח מפחד שבעקבות השבץ

פתאום יהיה  $\alpha$ fln של תאים אימוניים למוח ותיווצר דלקת שתגרום לעוד יותר נזק. לכן כדי

לאזן את התגובה, המוח שולח סיגנל שמדכא את מערכת החיסון. אם המצב לא מתאזן מספיק

מהר אפשר למות מדלקת ריאות.

במעבדה של אסיה הן השתמשו באופטוגנטיקה כדי להפעיל ניורונים סימפתטיים ספציפית במעי,

בזמן דלקת מעיים (בעכברי מודל של מחלת הקרוון), וראו שזה הוריד את חומרת המחלה.

בכחול - תאים של כלי הדם. בירוק - תעלה אופטוגנטית שיושבת רק על ניורונים סימפתטיים.

ניתן לראות שכלי הדם עטופים בניורונים סימפתטיים.

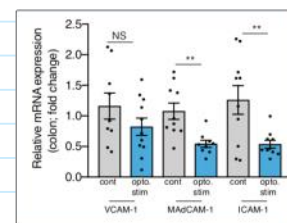
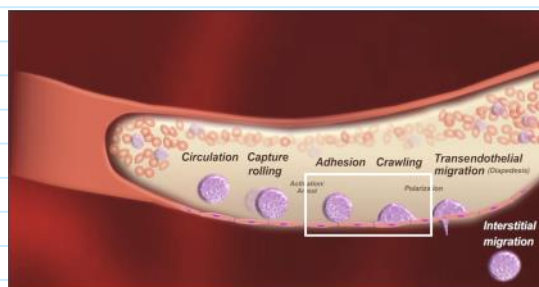
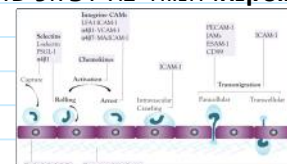
הן חשבו שהפעלת הניורונים הסימפתטיים במעי תשפיע על תאים אימוניים, אבל למעשה היא

השפיעה על כלי הדם - כשהפעילו את הניורונים של המערכת הסימפתטית הייתה ירידה בביטוי של מולקולות אדהזיה כמו ICAM

(שתפקידן לעצור את תאי מערכת החיסון ולאפשר להם לעגון ולצאת דרך דפנות כלי הדם). בעקבות כך פחות תאים יוצאים לאזור

של הדלקת. מנגנון זה שעיכב את הדלקת המקומית.

**מסקנה:** המוח יכול לשלוט על כמה תאים אימוניים יצאו מהדם ובאיזו נקודה.



## 3. המערכת הפאראסימפתטית - מה שראינו מקודם עם קווי טרייסי, הוואגוס ואצטילכולין.

## 4. המסלול הסנסורי - מצאו קשר בין כאב לתגובה חיסונית.

**דוגמה 1:** יש חיידק טורף שאוכל אזור מסוים בגוף, שהוא כואב בצורה לא פרופורציונית לרמת הנזק בגוף. החיידק גורם להפעלה

מטורפת של העצבים הסנסוריים שאחראיים על כאב. גילו כי החיידקים עצמם משתלטים על העצבים הסנסוריים של הכאב

ומפעילים אותם, וההפעלה הזו **מורידה תגובה חיסונית**. לא ברור למה. מסתבר שהעצבים הסנסוריים האלה לא רק מעבירים

מידע למוח, אלא גם מפרישים מקומית ניורופפטידים שמדכאים את מערכת החיסון. החיידקים עצמם מתקשרים אינשהו עם

הניורונים האלה כדי להפעיל אותם וככה החיידק יכול להתפשט יותר.

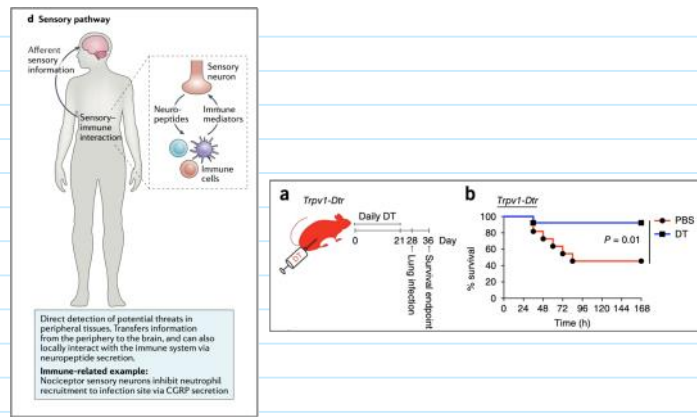
**דוגמה 2:** הניורונים הסנסוריים שמעצבים את הריאות צריכים להיות מסוגלים לזהות שיש חיידקים, כדי שיפעילו תגובות כמו

השתעלות שישלכו את החיידק. יש לניורונים אלה רצפטורים שמזהים חיידקים.

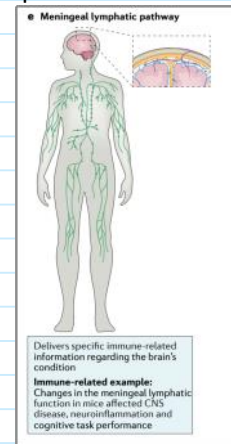
גילו כי הניורונים שמתווכים כאב (TRPV1+ nociceptors) **מדכאים את התגובה החיסונית** כנגד החיידק של דלקת ריאות. בניסוי

הדביקו עכברים בדלקת ריאות. העכברים הרגילים (גרף אדום) מתו מדלקת הריאות. העכברים בהם הרגו את הניורונים

הסנסוריים (גרף כחול) כמעט לא מתו.

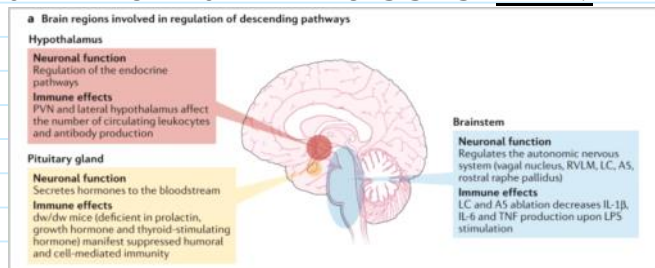


5. המערכת הלימפטית המנינג'אלית - המערכת שמנקזת את הלימפה מהמוח. מערכת זו יכולה להיות דרך בה המוח משפיע על מערכת החיסון הפריפריאלית כי יש שם הצגה של אנטיגנים. כך אם יש חיידק במוח, הוא ישפיע על מערכת החיסון.



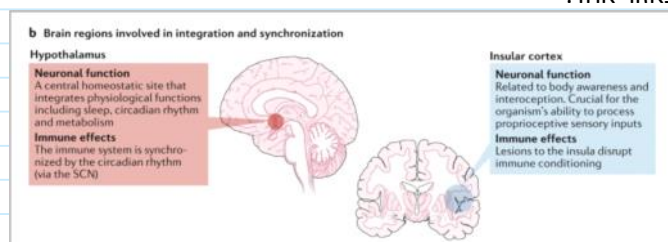
איפה? איזה תפקודי מוח / אזורים במוח רלוונטיים לשליטה במערכת החיסון?

1. אזורים המעורבים בגולציה של התהליכים שראינו קודם:
  - היפותלמוס - קשור למערכת ההורמונלית
  - היפופיזה - קשורה למערכת ההורמונלית
  - גזע המוח - שם יש שליטה במערכת הסימפתטית והפאראסימפתטית.



2. אזורים הקשורים לאינטגרציה וסנכרון:

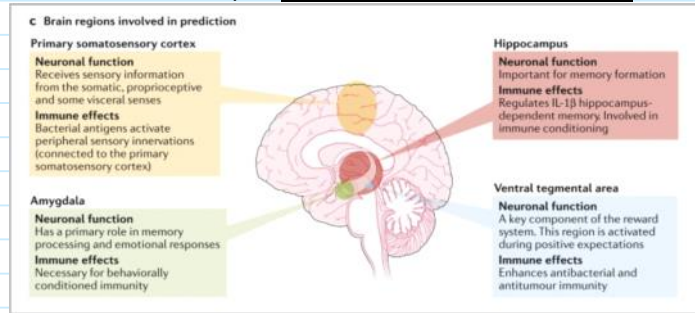
- היפותלמוס
- insular cortex - אזור של אינטרוספציה - מאפשר לנו לדעת איך אנחנו מרגישים (במובן הפיזי והרגשי). ה insular cortex בנוי משכבות שונות שמקבלות אינפוטים מהרבה מקומות שונים - השכבה הפנימית מקבלת מידע מהריאות, הלב וכו' (מידע ביולוגי), השכבה הבאה מקבלת מידע מאזורים לימביים (מידע רגשי), והשכבה העליונה מתקשרת עם אזורי שליטה ובקרה בקורטקס. לדוגמה: כאב בטן יכול לבוא מכל מיני דברים - אכילה של משהו מקולקל, התרגשות, משהו לא מוסרי - זה בגלל שהכל מתקיים באזור אחד.



3. אזורים הקשורים לפרדיקציה:

- האזורים הסנסוריים - למשל אזורים הקשורים לריח.
- האמיגדלה - למשל, פחד הוא פרדיקציה למשהו מסוכן. הראו שיש שלוחות מהאמיגדלה לטחול הקשורות למוביליזציה של תאים אימוניים.

- **היפוקמפוס** - קשור גם ללמידה ופרדיקציה.
- **ventral tegmental area (VTA)** - חלק ממערכת התגמול והציפיה החיובית (דופמין).

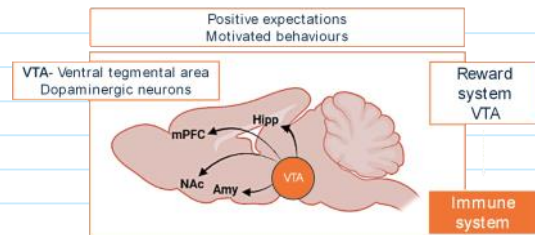


\*מאמר של אסיה שמסכם את החומר של השיעור עד כה: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0387-1>

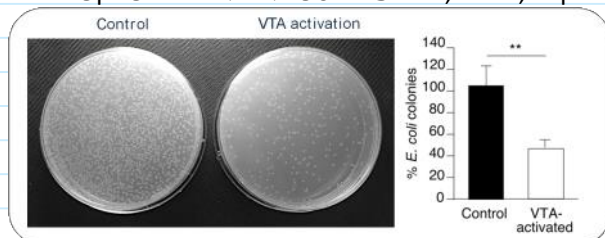
**אימונוספציה** - כמו אינטרוספציה אבל של מערכת החיסון - תפיסה כללית במוח של מצב מערכת החיסון.

**ניסוי הפלסבו הראשון שתועד בעולם:** נעשה בלונדון. המציאו מכונה שמחברים אותה לגוף והיא "שואבת ממך את המחלה". המכונה לכאורה עבדה וזה היה סנסציה. ואז היה מדען שהבין שזה לא הגיוני. הוא בנה מכונה שנראית בדיוק אותו דבר אבל לא היה לה את המנוע הגדול ששואב את המחלה, והיא לא עבדה. הניסוי הוביל אותו לתובנה לגבי הכוח וההשפעה של המחשבות שלנו על מצב הגוף - המכונה עשתה שינוי ב-mind: יצרה ציפייה חיובית שהמכונה תשאב את המחלה, וזה שינה את מצב הגוף. ה-mind במקרה הזה הוא הפעילות מוחית שהייתה ברגע שהאנשים נכנסו למכונה.

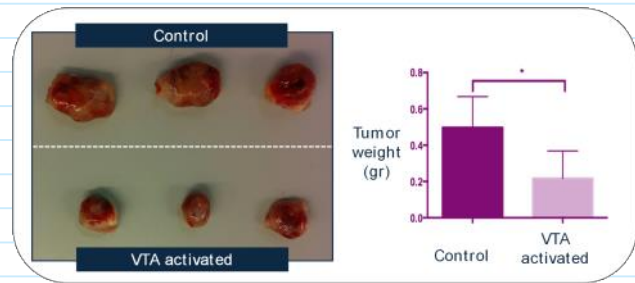
**מערכת התגמול** - קשורה לציפייה חיובית ומעורבת ב-motivated behavior. מערכת זו כוללת נויורונים **דופמינרגיים** שנמצאים ב-**ventral tegmental area (VTA)** ומקרינים להמון אזורים במוח. במעבדה של אסיה רצו לשאול: האם הפעלה של מערכת התגמול יכולה להשפיע על מערכת החיסון?



כדי לבדוק זאת, הפעילו ישירות את מערכת התגמול בעכברים בשיטה של **כימוגנטיקה (מערכת DREADDs)** - מבטאים רצפטור שהוא רגיש לחומר כימי מסוים (CNO). מבטאים את הרצפטור רק בנורונים מסוימים - במקרה הזה הכניסו לתאים את הגן עם הרצפטור ע"י הזרקה של וירוס המכיל את הגן לאזור ה-VTA בביתוח מוח. ביטאו את הרצפטור תחת פרומוטור של דופמין כך שרק נירון שמבטא דופמין יבטא אותו. לאחר מכן מזריקים לעכבר את ה-CNO שמשפיע רק על התאים בהם ביטאו את הרצפטור (נורונים דופמינרגיים של מערכת התגמול). כך אפשר להפעיל רק את הנורונים הספציפיים האלה. הביקורת היא עכבר שעבר את כל הניסויים אותו דבר אבל במקום הרצפטור DREADD הוא מבטא מרקר פלורסנטי (תחת אותו פרומוטור של דופמין). לאחר מכן בודקים את ההשפעה של ההזרקה על מערכת החיסון: לוקחים תאים אימוניים מסוג מונוציטים (בולענים) מהדם או מהטחול של העכברים ושמים אותם עם E. coli. זורעים את ה-E. coli ובודקים כמה נשארו. כך אפשר לדעת כמה טוב התאים האימוניים הרגו את החיידקים. ראו שבכעברים שבהם הפעילו את התאים הדופמינרגיים, התאים האימוניים הרגו הרבה יותר חיידקים בהשוואה לעכברי הביקורת, כלומר, זה עשה בוסטינג לתגובה האנטיבקטריאלית.



**השפעת מערכת התגמול על סרטן** - באותה שיטה של כימוגנטיקה, הפעילו את מערכת התגמול בעכברים עם גידול סרטני, בשני סוגים של מודלים: אחד עם סרטן הריאות ואחד עם סרטן העור. במודלים אלה לוקח 14 יום לגידול לגדול. כל יום הפעילו את מערכת התגמול של העכברים וראו מה קורה בסוף. התוצאה: בעכברים שבהם הפעילו את מערכת התגמול, הגידול קטן יותר.



**מה קרה פה?** גילו שההפעלה הזו של מערכת התגמול השפיעה על המערכת הסימפטטית. אם הורגים את המערכת הסימפטטית לא קורה כלום, כלומר, הירידה בגודל הגידול תלויה במערכת הסימפטטית. בעקבות הפעלת מערכת התגמול, הייתה **ירידה בעצבוב הסימפטטי למח העצם**.

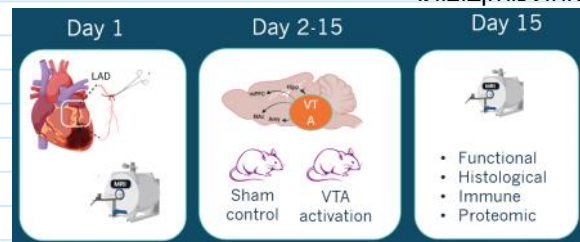
במח העצם יש תאים סופרסוריים של מערכת החיסון שנקראים תאי MDSC. מסתבר שההתפתחות שלהם במח העצם תלויה ברמות נוראדרלין.

סרטן בדרך כלל מגביר את הייצור של MDSCs ואת העוצמה שלהם. תאי MDSC מדכאים תאי CD8 שאלה התאים שהורגים את הגידול. כלומר, הגברת הייצור של MDSCs גורמת לדיכוי את הגובה החיסונית של הגוף נגד הגידול.

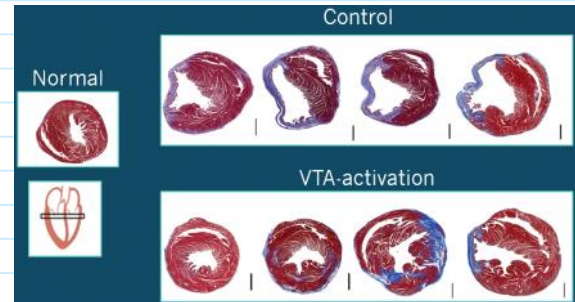
בניסוי גרמו לדיכוי של תאי MDSC, כלומר דיכאו את הדיכוי של התגובה החיסונית וכך הגבירו את התגובה החיסונית נגד הגידול. בקיצור:

הפעלת מערכת התגמול -> ירידה בעצבוב הסימפטטי (נוראדרלין) למח העצם -> MDSCs פחות אגרסיביים -> דיכאו פחות את תאי ה-CD8 -> יותר פעילות של CD8 -> ירידה בסרטן.

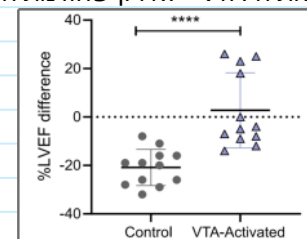
**השפעת מערכת התגמול על התקפי לב** - במחקר של ה-American heart association עשו מטה אנליזה של המון מחקרים וגילו שאופטימיות ותחושה של משמעות בחיים קשורות לירידה במחלות קרדיווסקולריות. כדי לחקור את הנושא, לקחו את העכברים של הכימוגנטיקה ועכברי הביקורת, ועשו להם התקף לב. בדקו שבכל העכברים הייתה אותה מידת נזק. יום אחר כך, התחילו להפעיל לעכברים את מערכת התגמול במשך 14 יום. לאחר מכן בדקו מה קורה ללב של העכברים בכל אחת מהקבוצות.



הסתכלו על חתכים היסטולוגיים של הלב: התמונה משמאל מראה חתך של לב נורמלי. בעכברים שעברו התקף לב לא נראה כמו לב נורמלי. בעכברים בהם הפעילו את מערכת התגמול הלב נראה הרבה יותר טוב וקרוב לנורמלי מאשר בעכברי הביקורת.

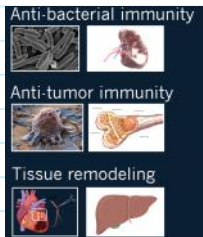
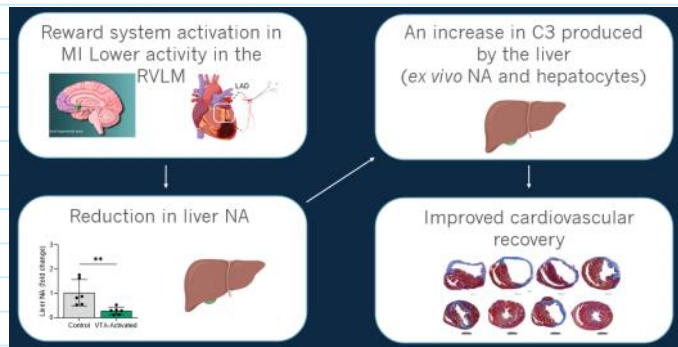


בנוסף, בדקו את יעילות הזרמת הדם. בעכברי הביקורת רואים ירידה ביעילות הזרמת הדם כתוצאה מהתקף הלב. בעכברים בהם הפעילו את ה-VTA - לא רק שהזרמת הדם לא מחמירה אלא בחלקם אפילו יש שיפור.



**מה המנגנון?** הפעלת מערכת התגמול גרמה לירידה בפעילות המערכת הסימפטטית בכבד. אחד החלבונים שהכבד מפריש זה C3 - חלבון של מערכת המשלים - מערכת שמסמנת את מי לאכול - חלבונים של מערכת המשלים נקשרים לדברים שצריכים לעבור פאגוציטוזה מוגברת. גילו שסינפסות לא פעילות מסומנות ע"י מערכת המשלים, נאכלות וכך נעלמות. כלומר מערכת המשלים היא מערכת סימון של הגוף שפעילה בהרבה תחומים, כולל מטבוליזם ואנגיוגנסיס, וראו שהיא גם קשורה להתקפי לב. הפעלה של מערכת התגמול הורידה את הפעילות של אזורי ששולטים במערכת הסימפטטית (אזור ה-RVLM) -> ירידה בסיגנל הסימפטטי (נוראדרלין) לכבד -> עלייה ב-C3 שמוצא ע"י הכבד -> C3 עוזר להתמודדות יותר טובה עם התקפי לב.





## לסיכום:

- הפעלת מערכת התגמול יכולה לייצר תגובה פיסיוולוגית מתקנת.
- אופן התגובה תלוי במצב הגוף - המוח מבין מה המצב של הגוף ולפי זה מגיב ומייצר את הסיגנל הנכון. הסיגנל תלוי בשלוחות שנשלחות ע"י מערכת התגמול לאזורים שונים בגוף.

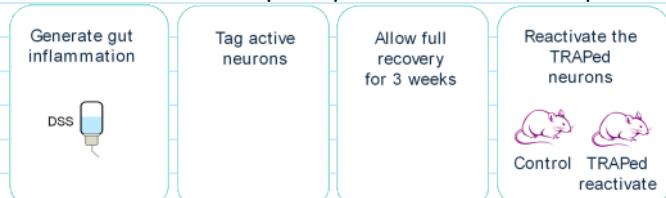
הם גם עושים מחקר דומה בבני אדם שמראה שיפור בתגובה החיסונית עקב הפעלת מערכת התגמול.

**סיפור מפורסם על גילוי הפלסבו:** הנרי ביצ'ר היה רופא בבית חולים שדה במלחמת העולם השנייה. באיזשהו שלב נגמר להם משכך הכאבים אז התחילו להזריק לחיילים סליין. ראו כי הכאב של החולים פחת. הסיקו שהייתה פה התניה, החולים ידעו שכשמצדדים להם משהו הכאב פוחת.

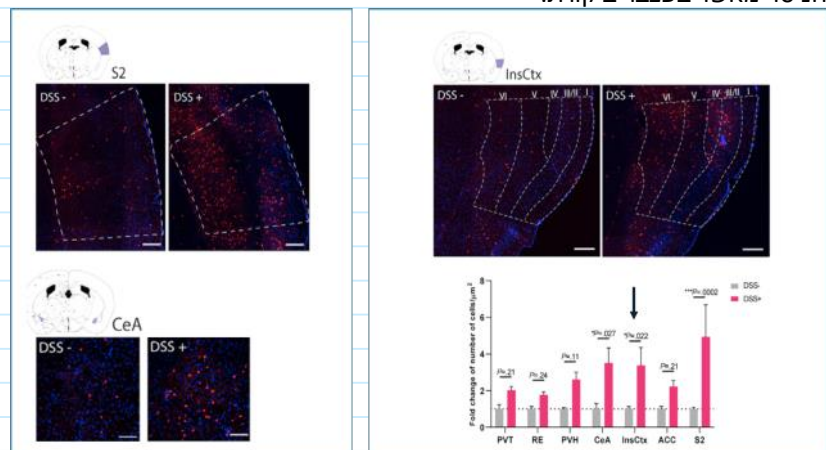
**מסקנה:** לפלסבו יש שני חלקים -

- תקווה וציפייה חיובית** - הסיפור שראינו קודם עם המכונה. קשור למערכת התגמול (ואולי גם לעוד אזורים).
- התניה ולמידה** - הסיפור ממלחמת העולם השנייה. קשור ל-insular cortex.

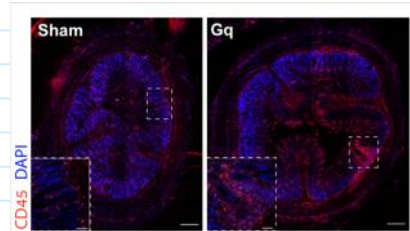
**התניות אימונולוגיות** - ב-1889 חוקר תיאר מטופלת שהייתה רגישה לאבקנים, ואפילו כשהראו לה פרח מלאכותי הייתה לה תגובת אלרגיה. כלומר יש לה איזשהו זיכרון במוח שגורם לשחזור התגובה החיסונית. במעבדה של אסיה הן ניסו לחפש זיכרונות אימוניים במוח. הן בחרו במודל עכברי של קרוהן בין היתר כי זו מחלה מאוד פסיכוסומטית. במודל זה נותנים לעכברים במי השתייה חומר שגורם נזק לרקמת האפיתל (DSS), זה גורם לדלקת במעי המהווה סוג של מודל לקרוהן. הן רצו לבדוק איפה נמצאים הנוירונים במוח שאחראיים על התופעה של ההתניות האימונולוגיות. השתמשו במודל **TRAP** - עכברים טרנסגניים בהם אפשר לכוך נוירונים שפעילים בזמן נתון. עכברים אלה מבטאים מרקר גנטי של מערכת הCRE. נותנים איזשהו תג רק לנוירונים שהיו פעילים בזמן שאנחנו רוצים, ואז אפשר לשחק איתם גנטי - לבטא מרקר פלורסנטי או להפעיל את הנוירונים האלה. לכדו את הנוירונים שהיו פעילים בזמן דלקת המעיים, ואחרי שהעכברים היו בריאים לגמרי (נתנו להם להתאושש 3 שבועות) הפעילו מחדש רק את הנוירונים האלה ובדקו מה קורה.



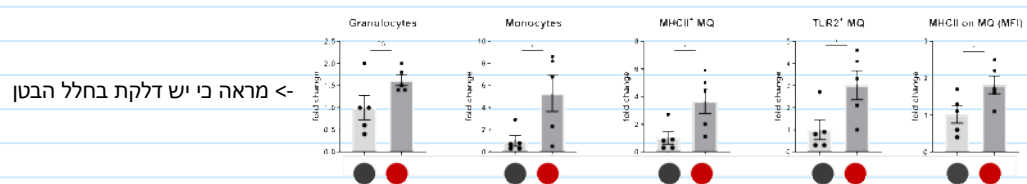
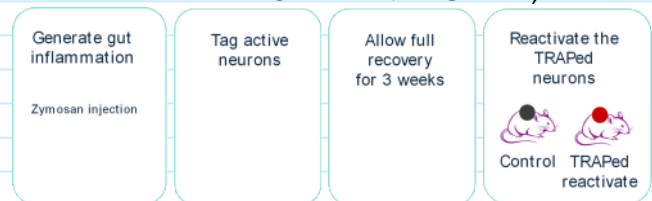
**התוצאה:** מלא אזורים נלכדו בזמן דלקת המעיים - נוירונים באזור סנסורי, באינסולה ובאמיגדלה. ראו שיש יותר נוירונים שנלכדו בעכבר הניסוי מאשר בעכבר ביקורת.



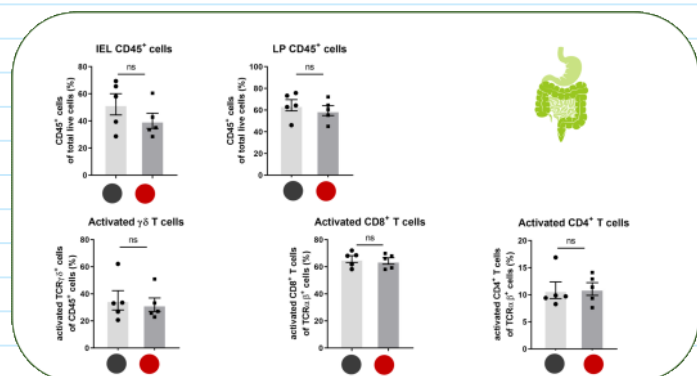
הם התמקדו ב-insular cortex כי ידעו שאזור זה אחראי על אינטרוספציה, מקבל הרבה מידע מהמעי וחשוב להתניות אימונולוגיות. הפעילו מחדש את הנוירונים שנלכדו באינסולה. ראו כי עצם ההפעלה של הנוירונים באינסולה שהיו פעילים בזמן דלקת המעיים המקורית שחזר את המחלה. כלומר, **המוח יכול לייצר מחלות על סמך תבניות עבר**. כשהפעילו קומבינציות אחרות של נוירונים באינסולה זה לא עבד, רק עם הקומבינציה הספציפית הזו. בתמונה הצביעה האדומה היא של CD45 שקיים בתאים אימוניים, ורואים שבעכברי הניסוי יש יותר צביעה אדומה מאשר בביקורת.



**האם האפקט הוא ספציפי רק לדלקת מעיים?** עשו לעכברים דלקת אחרת (דלקת בחלל הבטן), במודל אחר לגמרי עם סוג אחר של תגובה חיסונית. שוב לכדו את הניירונים, חיכו 3 שבועות והפעילו אותם מחדש. וזה באמת גרם לשחזור הדלקת בחלל הבטן ולא לדלקת במעי. כלומר, המוח שומר גם מידע אנטומי.



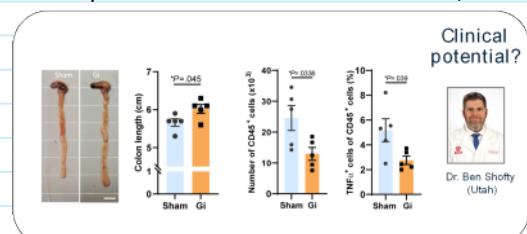
<- מראה כי יש דלקת בחלל הבטן



<- מראה כי אין דלקת במעי

### האם המוח הוא חלק מהתגובה האנדוגנית (התגובה הדלקתית שמתרחשת במחלה במצב רגיל)?

יצרו דלקת מעיים אמיתית (ע"י DSS), ואז עיכבו את הפעילות באינסולה (ע"י DREADDs מסוג מסוים שמעבירים ניוונים). ראו כי המחלה פחות חמורה. בדרך כלל בדלקת מעיים המעי מתקצר, אבל בעכברים בהם עיכבו את האינסולה, למרות שהם חולים המעי שלהם התקצר טיפה פחות, אבל לא בצורה דרמטית. מה שמעניין זה שראו ירידה בתאים האימוניים בעכברים בהם עיכבו את האינסולה. עוד לא יודעים איך נוצרת הספציפיות, יכול להיות שזה קורה בגלל היכולת של המוח לשלוט בכלי דם (כמו שראינו קודם בניסוי בו השתמשו באופטוגנטיקה כדי להפעיל ניוונים סימפטיים במעי). יכול להיות שהזיכרון הוא בכלל של מצב הרקמה וזה מה שהמוח משחזר, כלומר שהמוח מדבר עם התאים ברקמה ולא עם תאי מערכת החיסון.



**פוטנציאל קליני:** רופא ביוטה משתיל אלקטרודות במוח לחולי אפילפסיה כדי לראות איפה במוח מתחילה האפילפסיה. בשנים האחרונות התחילו לשים אלקטרודות גם באינסולה גם. האלקטרודות עושות סטימולציה באזור הזה שמדכאת את הפעילות שם. המחשבה היא שאם המחלה בחולי קרוהן היא סוג של זיכרון טריגרי, אז אם נוכל לדכא את הפעילות באזור במוח שיוצר את הטריגר הזה דרך אלקטרודות, זה יכול להיות דרך לטפל במחלה ולמנוע ממנה לחזור.

**למה בפרקינסון יש אפקט פלסבו חזק?** בפרקינסון המערכת הדפוקה היא מערכת הדופמין. מערכת התגמול היא מערכת שבה מופרש דופמין. יכול להיות שכדור דמה נותן לחולים תקווה ומפעיל את מערכת התגמול שמפרישה דופמין, וכך עושה סופלמנטציה של הדופמין שחסר.

## סיכום:

- המוח משמר זיכרונות אימונולוגיים
- המוח יכול לשלוט/ליצור תגובה אימונית בפריפריה
- זה פותח את התחום של מחלות פסיכוסומטיות ואפשרות לטפל במקור הפסיכוסומטי עצמו
- הבנה זו יכולה לעזור לנו לנצל את הפוטנציאל של הפלסבו