

Influența somnului asupra imunității

Mihaela Oros¹, Lucica Barană², Gheorghită Jugulete³

1. Clinica de Pediatrie Medicover, Doctorand Universitatea

de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

2. Clinica de Pediatrie Medicover București

3. Institutul National De Boli Infectioase "Prof.Dr. Matei Bals",

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

Introducere

Rolul important pe care îl are dezechilibrul somnului la nivelul sistemului imun este deja bine documentat în diferite afecțiuni sistemică cardiovasculare, endocrine, metabolice. Totodată, în ultimii ani, cercetările s-au îndreptat către ritmicitatea circadiană în secreția multor mediatori imuni și neuroendocrini și identificarea consecințelor deprivării de somn asupra răspunsului imun.

S-a reușit, astfel, determinarea nivelurilor mediatorilor implicați în inflamație, corelarea cu influența asupra etapelor de somn și vice-versa, iar mai recent, studiile au fost aprofundate până la nivel molecular, fiind examinată activarea/inactivarea (*up-/down-regulation*) genelor ce modulează răspunsul imun.

Sinapsa imunologică și influența stadiilor de somn

Citokinele implicate în fiziologia somnului normal au efecte amplificate în stările patologice. IL-1, sintetizată, în principal, de celulele fagocitare mononucleare, dar și de celule endoteliale, osteoblaste, neutrofile, celule gliale, stimulează răspunsul imun celular și umoral și are rol în inducerea somnului. Dintre manifestările clinice ale bolilor, febra, anorexia, somnolența sunt consecințe ale acțiunii IL-1 prin intermediul receptorilor de la nivelul sistemului nervos central, iar, în laborator, s-a observat că, în condiții de boală, nivelul crescut de IL-1 se asociază cu prelungirea duratei somnului NREM⁽¹⁾. IL-1 acționează sinergic cu TNF-α în declanșarea somnului, în timp ce TNF-α are potențialul de a induce somnul independent de prezența IL-1.

În prima jumătate a nopții, când predomină

somnul cu unde lente – SWS (slow wave sleep), scade nivelul cortizolului, iar între celulele prezentatoare de antigen (APC) și limfocitele T helper (Th) se dezvoltă un mediu proinflamator favorabil sinapei imunologice⁽²⁾. APC face legătura între sistemul imun înăscut și cel adaptativ (dobândit) prin intermediul secreției de IL-12, promotor al diferențierii celulelor Th naive în Th1. Așadar, pe lângă rolul cognitiv (consolidarea memoriei de lungă durată), somnul pare să prezinte importanță și în memoria imunologică.

Într-un studiu recent, care a urmărit expresia genetică și corelația cu răspunsul imun în restricția parțială de somn, subiecții au fost analizați anterior și după restricție de somn (RS). Dintre genele *down-regulated* față de nivelul de bază, stabilit anterior RS, 25 au avut activitate semnificativă modificată⁽³⁾. Dintre acestea, 19 au fost implicate în modularea imunologică, majoritatea fiind corelate cu scăderea numărului și a activității celulelor natural killer (NK) – răspuns imun înăscut. De altfel, linia celulelor NK a fost singura din sistemul imun care a avut activitatea scăzută prin cumularea RS și este posibil ca scăderea celulelor NK, în sine, să producă scăderea expresiei genetice. Pe linia transcrierii citokinelor, dintre genele *up-regulated*, cea mai activată în RS a fost cea a IL-8, mediator al inflamației acute prin intermediul recrutării de monocite și neutrofile.

Somnul și bolile infecțioase

Dezechilibrul sistemului imun poate explica apariția și acutizarea tulburărilor de somn din timpul bolilor infecțioase acute (gripă, hepatită, encefalită, meningită, HIV, etc)

Activarea sinapsei imunologice în timpul somnului fiziological stă la baza inducerii stării de

somn (comă indusă medicamentos), cu scopul de a pune organismul în repaus și, astfel, de a crește capacitatea de apărare în anumite afecțiuni severe. Unii autori au demonstrat că persoanele care nu dorm suficient au un risc crescut de a dezvolta infecții, tocmai prin imunodepresia secundară oboselii⁽⁷⁾.

Contactul organismului cu agenții patogeni determină descărcarea unor imunomodulatori (TNF, IL-1 și IL-6) care, aşa cum am mentionat mai sus, au efect asupra somnului. Totuși, mecanismul exact al acestor citokine în desfașurarea somnului nu este cunoscut, iar diferențele tulburări de somn din timpul infecțiilor, se pot datora și acțiunii directe a germenilor⁽⁶⁾.

Există o relație strânsă între somn/starea de veghe și diferențe perioade evolutive ale bolilor infecțioase (incubație, debut, perioada de stare, convalescență), prin intermediul mecanismelor de apărare a organismului care participă în acest proces infecțios complex alături de o multitudine de factori: genetici, psihosociali, familiali, stres, agresivitate agent patogen, imunitate gazda, etc.

Răspunsul postvaccinal și deprivarea de somn

Datele unui studiu au arătat că adulții sănătoși imunizați împotriva gripei A în timpul deprivării parțiale de somn au prezentat titru de anticorpi scăzut la jumătate față de subiecții odihniți (nivel III). Un singur episod nocturn de deprivare totală de somn a afectat timpuriu titrul de anticorpi ca răspuns la vaccinarea H1N1 la bărbați, dar nu și la femei (nivel III)⁽⁴⁾. Aceste diferențe au fost înregistrate la câteva zile de la vaccinare, devenind nesemnificative după câteva săptămâni, probabil pentru că somnul „recuperator” a restabilit capacitatea răspunsului imun.

Restricția somnului s-a corelat cu titru scăzut de anticorpi și după vaccinarea pentru hepatita A (nivel III) și hepatita B (nivel III). În sens invers, după imunizarea împotriva hepatitei A, somnul a promovat răspunsul imun adaptiv Th1 și memoria imunologică⁽⁵⁾.

Concluzii

Pierderea parțială cronică de somn este un fenomen care afectează mai frecvent persoanele care muncesc în ture. În studiile clinice, acestea au raportat mai multe cazuri de infecții decât persoanele a căror activitate profesională nu se

desfășoară și în ture de noapte. Legătura dintre somn și sistemul imunitar are implicații importante estimându-se că față de acum 50-60 de ani, durata medie a somnului a scăzut cu aproximativ 1 oră și jumătate.

Considerăm importantă conștientizarea rolului somnului și a influenței negative pe care o au tulburările de somn în veriga imunologică atât la copii, cât și la adulții. Tulburările de somn au implicații atât la nivel individual dar și la nivelul societății prin prisma accidentelor care se pot produce în urma deprivării de somn.

În calitate de clinicieni este necesar să recunoaștem posibilele efecte ale perturbării somnului asupra pacienților cu includerea constantă, în anamneză, a întrebărilor despre durată și calitatea somnului. Somnul trebuie luat în considerare atât în planul de prevenție, cât și în planul de tratament al bolilor cronice, durata somnului fiind un factor de risc potențial modificabil, iar mici modificări în balanța somn-veghe putând aduce reale beneficii pacientului.

References

- Krueger, J. M. And Majde, J. A. (2003), Humoral Links between Sleep and the Immune System. Annals of the New York Academy of Sciences, 992: 9–20. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03133.x
- T Lange, J Born (July 15, 2011), T Cell and Antigen Presenting Cell Activity During Sleep. Brainimmune a resource bridging neuroscience & immunology
- Aho V, Ollila HM, Rantanen V, Kronholm E, Surakka I, et al. (2013) Partial Sleep Restriction Activates Immune Response-Related Gene Expression Pathways: Experimental and Epidemiological Studies in Humans. PLoS ONE 8(10): e77184. doi:10.1371/journal.
- Benedict C, Brytting M, Markström A, et al. Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination. BMC Immunol. 2012;13:1.
- Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, et al. Sleep after vaccination boosts immunological memory. J Immunol. 2011;187:283–290
- Penelope A. Bryant, PhD, Nigel Curtis, PhD - Sleep and Infection, Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1135-1137
- Sleep and Disease Risk – Healthsleep, (www.healthsleep.med.harvard.edu)

ACKNOWLEDGEMENT

This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/159/1.5/S/137390

The influence of sleep on immunity

Mihaela Oros¹, Lucica Barană², Gheorghita Juguleț³

1. Medicover Pediatrics Clinic, PhD student at the Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest
2. Medicover Pediatrics Clinic, Bucharest
3. Prof. Dr. Matei Bals National Institute for Infectious Diseases, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Introduction

The important role of an impaired immune system has already been well documented in relation to various cardiovascular, endocrine, and metabolic systemic disorders. At the same time, over the past few years, researchers have focused on circadian rhythmicity in the secretion of many immune and neuroendocrine mediators, and worked on the identification of the effects that sleep deprivation has on the immune response.

Thus, they succeeded in determining the levels of the mediators involved in inflammation, establishing the correlation with their influence on sleep stages and vice versa, and more recently, studies have gone as far as the molecular level, analyzing the up-/down-regulation of genes involved in immune responses.

Immunological synapse and influence of sleep stages

The cytokines involved in normal sleep physiology have amplified effects on pathological states. IL-1, mainly synthesized by the phagocytic mononuclear cells, and also by endothelial, osteoblast, neutrophil cells and glial cells, stimulates the cellular and humoral immune response, and has a role in sleep induction. Among the clinical manifestations of diseases, fever, anorexia, and sleepiness are consequences of IL-1 action through the receptors in the central nervous system. Under lab conditions, it has been observed that in the presence of a disease, the increased level of IL-1 is associated with extension of NREM sleep duration⁽¹⁾. IL-1 acts in synergy with TNF-α in triggering sleep, while TNF-α has the potential to induce sleep irrespective of IL-1 presence.

During the first half of the night, when slow

wave sleep (SWS) prevails, cortisone levels decrease, and a proinflammatory environment develops between antigen-presenting cells (APC) and T helper lymphocytes (Th), which is favorable to the immunological synapse⁽²⁾. APC make the connection between the innate immune system and the adaptive immune system through secretion of IL-12, a promoter of Th1 cell differentiation from Th naïve cells. Therefore, besides the cognitive role (consolidation of long-term memory), sleep appears to be significant also for the immunological memory.

In a recent study on the genetic expression and correlation with the immune response in partial sleep restriction, the patient population was analyzed before and after the sleep restriction (SR). 25 of the genes which were down-regulated from the baseline established before the SR, showed a significantly modified activity⁽³⁾. 19 of them were involved in immunological modulation, the majority being correlated with the decrease in the number and activity of natural killer (NK) cells – innate immune response. NK cell line was in fact the only line in the immune system which showed decreased activity through accumulation of SR, and it is possible that the decrease of NK cells in itself generates decrease of the genetic expression. On the cytokine transcription line, from the up-regulated genes the most activated in SR was the IL-8, a mediator of acute inflammation through monocyte and neutrophil recruitment.

Sleep and infectious diseases

Impairment of the immune system may be the explanation for the occurrence and exacerbation of sleep disorders during acute infectious diseases (influenza, hepatitis, encephalitis, meningitis, HIV, etc)

The activation of the immunological synapse during physiological sleep underlies sleep induction (medically-induced coma) in order for the body to rest, and thus increase its capacity of defense against certain severe conditions. Some authors have shown that people who don't get enough sleep have an increased risk of infection through immunodepression secondary to fatigue⁽⁷⁾.

Contact with pathogens determines discharge of immunomodulators (TNF, IL-1 and IL-6) which have an effect on sleep, as previously mentioned. However, the exact mechanism of these cytokines during sleep is not yet known, and the various sleep disorders associated with infections may also be caused by direct action of germs⁽⁶⁾.

There is a close relationship between sleep/wakefulness and the various evolutional stages of infectious diseases (incubation period, onset, clinical disease, convalescence), through body's defense mechanisms which participate in this complex infectious disease process along with multiple factors: genetic factors, pathogen aggressiveness, host immunity, environment, psychosocial factors, family-related factors, stress, etc.

Postvaccination response and sleep deprivation

Findings from a study showed that healthy adults vaccinated against influenza type A during partial sleep deprivation had half the level of antibody titers as compared to patients who got enough sleep (level III). One night of total sleep deprivation affected the antibody titers early as a response to H1N1 vaccination in men, but not in women (level III)⁽⁴⁾. These differences were recorded a few days after vaccination, and became significant a few weeks later, probably because the recovery sleep reestablished the capacity of the immune response.

Sleep restriction was associated with low antibody titers after vaccination against hepatitis A (level III) and B (level III) as well. Reversely, after immunization against hepatitis A, sleep promoted Th1 adaptive immune response and immunological memory⁽⁵⁾.

Conclusions

Chronic partial sleep loss is typical in shift workers. In clinical trials, these individuals report more infections than people not working night shifts. The link between sleep and the immune

system has important implications as there has been a steady decline in individuals' average duration of sleep of about 1 hour and a half over the last 5-6 decades.

We consider that it is very important to be aware of the role of sleep and the potential detrimental effects that sleep disorders have on the immune system in both children and adults. Sleep disorders have implications for the patients as well as the society as a whole, because of the accidents which may be caused by sleep deprivation.

As clinicians, we must acknowledge possible effects of sleep disorders on patients, by questioning them during history taking about the duration and quality of their sleep. Sleep should be taken into account in both prevention and treatment of chronic diseases, as sleep duration is a potentially modifiable risk factor, and small changes in sleep-wakefulness balance can bring real benefits to patients.

References

1. KRUEGER, J. M. and MAJDE, J. A. (2003), Humoral Links between Sleep and the Immune System. Annals of the New York Academy of Sciences, 992: 9–20. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03133.x
2. T Lange, J Born (July 15, 2011), T Cell and Antigen Presenting Cell Activity During Sleep. BrainImmune a resource bridging neuroscience & immunology
3. Aho V, Ollila HM, Rantanen V, Kronholm E, Surakka I, et al. (2013) Partial Sleep Restriction Activates Immune Response-Related Gene Expression Pathways: Experimental and Epidemiological Studies in Humans. PLoS ONE 8(10): e77184. doi:10.1371/journal.pone.0077184
4. Benedict C, Brytting M, Markström A, et al. Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination. BMC Immunol. 2012;13:1.
5. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, et al. Sleep after vaccination boosts immunological memory. J Immunol. 2011;187:283–290
6. Penelope A. Bryant, PhD, Nigel Curtis, PhD – Sleep and Infection, Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1135-1137
7. Sleep and Disease Risk – Healthsleep, (www.healthsleep.med.harvard.edu)

ACKNOWLEDGEMENT

This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/159/1.5/S/137390