

искуства и новини од светот
world experience and current events
КЛИНИЧКОТО ЗНАЧЕЊЕ НА ИМУНОЛОШКИОТ ДИСБАЛАНС И АВТОИМУНИТЕТОТ КАЈ НАРУШУВАЊА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ (ННС)
CLINICAL SIGNIFICANCE OF IMMUNE IMBALANCE AND AUTOIMMUNITY IN NERVOUS SYSTEM DISORDERS (NSDs)

Вијендра К. СИНГ

Vijendra K. SINGH

 Биотехнолошки решенија за невроимунитет
Белингам, САД

 Neuro-Immune Biotechnology Solutions (NIBS)
Bellingham, USA

 Примено: 24.07.2015
Прифатено: 14.09.2015
UDK: 616.83-097

 Received: 24.07.2015
Accepted: 14.09.2015
Mini-review article

Резиме
Abstract

Во последните неколку години, улогата на имунолошкиот дисбаланс и автоимунитетот се експериментално покажани во нарушувањата на нервниот систем (ННС), коишто вклучуваат Алцхајмерова болест, аутизам, опсесивно-компулсивно нарушување, тикови и Tourette синдром, шизофренија и некои други ННС. А сепак, овие ННС никогаш не биле сметани за автоимуни болести. Поради зголемените сознанија за невроимунологијата и автоимуните болести, на пример мултиплекс склероза (МС), авторот на овој кус преглед препорачува ННС да бидат вклучени во пресметувањето на бројот на автоимуните болести. Со ова ќе се помогне во обновувањето на глобалните податоци за автоимуните болести како и во начинот на третирање на милиони пациенти кои страдаат од овие вознемирувачки ННС за кои сè уште не постои лек или третман.

In recent years, the role of immune imbalance and autoimmunity has been experimentally demonstrated in nervous system disorders (NSDs) that include Alzheimer's disease, autism, obsessive-compulsive disorder (OCD), tics and Tourette's syndrome, schizophrenia, and some other NSDs. And yet, these NSDs are never counted as autoimmune diseases. Deriving from the rapidly expanding knowledge of neuro-immunology and autoimmune diseases, for example multiple sclerosis (MS), the author of this mini-review strongly recommends that these NSDs should be included while tallying the number of autoimmune diseases. This effort will help create an updated global database of all autoimmune diseases as well as it should help treat millions of patients who are suffering from debilitating NSDs for which there is no known cure or treatment currently.

Клучни зборови: *нарушувања на ЦНС, автоимуни болести, невроимуни болести*

Keywords: *CNS disorders; autoimmune diseases; neuro-immune diseases*

Адреса за кореспонденција:
Вијендра К. СИНГ
Биотехнолошки решенија за невроимунитет
Белингам, WA 98229
САД
Е-пошта: vj.nibs@gmail.com

Corresponding address:
Vijendra K. SINGH
Neuro-Immune Biotechnology Solutions (NIBS)
Bellingham, WA 98229
USA
E-mail: vj.nibs@gmail.com

Вовед

1. Нарушувањата на нервниот систем како автоимуни болести

Глобално, автоимунитетот е еден од најчестите проблеми при хроничните болести кај човекот. Според научните критериуми, околу осумдесет и пет медицински состојби се сметаат за автоимуни болести. Според Американската асоцијација за автоимуни болести (АААИБ), повеќе од 50 милиони Американци и милиони низ целиот свет страдаат од автоимуни болести. Во овој број не се вклучени оние кои патат од нарушување на нервниот систем (ННС) и за кои има доказ за автоимунитет утврден со помош на лабораториско тестирање (1–6). Примерите ги вклучуваат Алцхајмеровата болест (АБ), аутизам, шизофренија, опсесивно-компулсивно нарушување (ОКН), тикови, Tourette синдром (ТС). Постои еден исклучок од оваа категорија на ННС, а тоа мултиплекс склерозата (МС). МС секогаш се сместува во епидемиолошката база на автоимуни болести. Значи, за почеток, авторот ќе предложи понатамошни студии кои треба да земат предвид дека постојат нови пациенти кои патат од нервни болести (болести на мозокот или ментални болести), а кои покажуваат карактеристики на автоимуна болест. Откако ќе се направи ова, бројот на лица кои имаат автоимуна болест драматично ќе се зголеми низ светот. Дотогаш, ние ќе ги испитаме луѓето кои имаат ННС. Околу 40 милиони Американци патат од Алцхајмерова болест, а голем дел (65-85%) од повремени форми на АБ имаат автоимуни проблеми (2). Ова би претставувало голем број во категоријата на автоимуни болести. Аутизмот и поврзаните нарушувања се среќаваат кај 3 до 4 милиони деца и возрасни во САД, а 70-80% имаат карактеристични автоимуни проблеми (5, 6). Ова исто така ќе го зголеми бројот доколку и овие се вклучат во категоријата на автоимуни болести. Исто така, многу луѓе со тикови и Tourette синдром (ТС) и опсесивно-компулсивно нарушување (ОКН) имаат автоимуна болест на мозокот. Оваа популација исто така треба да се вклучи во истата категорија на

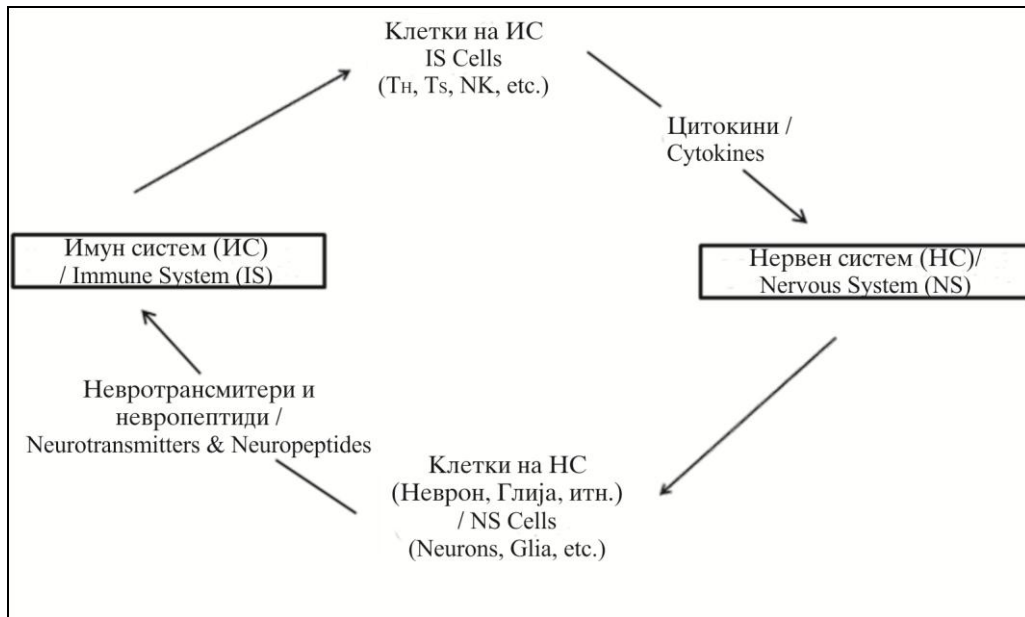
Introduction

1. Nervous System Disorders as Autoimmune Diseases

Globally speaking, autoimmunity is one of the most common problems in chronic diseases in man. Relying on scientific criteria, approximately eighty-five or so medical conditions are commonly regarded as autoimmune diseases. According to American Autoimmune Diseases Related Association (AADRA), more than 50 million Americans and millions more worldwide are known to suffer from autoimmune diseases. This number however never includes many more individuals who suffer from nervous system disorders (NSDs) and who have evidence of autoimmunity as demonstrated by laboratory testing (1-6). The examples are Alzheimer's disease (AD), autism, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder (OCD), tics and Tourette's syndrome (TS). There is one exception to this category of NSDs which is multiple sclerosis (MS). MS is always accounted for in the epidemiological database of autoimmune diseases. Thus, to start with, the author would herby like to suggest that future epidemiological studies must take into the account that there is a new patient population that suffers from neurological problems (brain diseases and mental illnesses) and yet shows typical characteristics of an autoimmune disease. Once this is done, the number of people affected with autoimmune diseases will dramatically increase throughout the world. To that end, let us examine the number of people affected with NSD. Alzheimer's disease affects an estimated 40 million Americans and a large proportion (65-85%) of the sporadic form of AD has autoimmune problems (2). This will represent a huge number to be considered in the category of autoimmune diseases. Autism and related spectrum disorders affects 3 to 4 million children and adults in the United States and 70-85% of them have well-characterized autoimmune problems (5, 6). This will also represent a large number to be included in the category of autoimmune diseases. Likewise, many more people with tics and Tourette's syndrome (TS) and obsessive-compulsive disorder (OCD) have been shown to have autoimmunity to brain. This population should

автоимуни болести. Јасно е дека во овој случај бројот на автоимуни болести нагло ќе порасне ако оваа нова категорија болести на нервниот систем кои вклучуваат автоимунитет се вклучат во епидемиолошките студии. Ова не е направено досега, но нивниот број треба да се заведе во идните епидемиолошки студии.

also be included in the same category of autoimmune diseases. Quite clearly then the number of autoimmune diseases will rise sharply if this new category of nervous system diseases involving autoimmunity are included in the epidemiological studies. This has not been done so far but their numbers should be tallied in future epidemiological studies.



Слика 1. Реципрочна врска меѓу имунолошкиот систем и нервниот систем

Figure 1. Reciprocal Relationship between Immune System and Nervous System

Ако имате автоимуна болест, вашиот имунолошки систем се расипува и започнува да ги напаѓа здравите клетки, ткива и органи. Сепак, ова се случува на многу посебен начин. Значи, во случај на мозочен автоимунитет, имунолошкиот систем ќе го отстрани автоимуниот одговор против мозокот или нервниот систем. Пред околу 30 години, признаена е важноста на реципрочната врска што постоела меѓу нашиот имунолошки систем и нервниот систем. Ова е прикажано на слика 1. Како што е прикажано овде, имунолошкиот и нервниот систем се меѓусебно поврзани и оваа врска е со посредство на хемиски трансмитери, на пример цитокини кои се произведени од клетки во имунолошкиот систем како помошни Т-клетки (ПТ), супресорни Т-клетки (СТК) и антигено претставувачки клетки каде што невротрансмитерите и неuropeптидите се произве-

If you have an autoimmune disease, your immune system goes haywire and begins to attack healthy cells, tissues and organs. However this must happen in a highly select way. Thus, in the case of brain autoimmunity, the immune system will elicit autoimmune response against the brain or nerve tissue. Approximately 30 years ago, we recognized the importance of a reciprocal relationship that existed between our immune system and nervous system. This is illustrated in Figure 1. As illustrated here, the immune and nervous systems are interconnected with each other and this relationship is mediated by chemical messengers, for example cytokines produced by immune system cells like T helper cells (TH), T suppressor cells (TS) and antigen-presenting cells (APC) whereas neurotransmitters and neuropeptides produced by

дени од неврните и глијалните клетки. Како што знаеме, оваа врска се јавува и на клеточно и на молекуларно ниво. Но, речиси пред 30 години, претпоставивме дека нарушувањето на циркулацијата на невроимуните или имунонервните клетки може да биде, всушност, причината за бројните мозочни и психички болести (7). Надворешните фактори, како, на пример, вирусните или бактериските инфекции, траумите или повредите на мозокот, како и други диететски проблеми можат лесно да ја нарушат нивната циркулација. Според тоа, едно од најважните сознанија во ова поле е опсервацијата дека автоимуните болести на нервниот систем е најчест проблем при нарушување на невроимуната циркулација. Ова се покажува клинички доста релевантно затоа што автоимуните болести на нервниот систем можат да бидат медицински препознаени и можат да се третираат со имунолошки терапии што моментално се користат за други автоимунолошки болести. Ова веќе почнува да се случува во имунолошката терапија за лица со аутизам, ОКН и ТС. Во последно време, се претпоставува дека нарушувањето на невроимуната циркулација може да предизвика невроимун дисбаланс во телото, и на тој начин да влијае на мозочната пластичност, на мозочните вивки и на мозочната функција (8).

2. Врската меѓу инфекциите и нарушувањата на нервниот систем

Сè уште не е познато што ги предизвикува автоимуните болести, но се смета дека тие се поттикнати од надворешни фактори, пред сè вируси. Како што е прикажано во табела 1, примерите ги вклучуваат Епштајн-Баровиот вирус (ЕБВ) и херпес вирусот-6 (ХВ-6) кај МС, сипаници кај аутизам, херпес симплекс вирусот (ХСВ) АБ и инфекција од стрептокока кај ОКН и ТС. Скорашните студии покажуваат и поголема вклученост на ЕБВ во МС (9). Како што е опишано подетално на други места (6) и кога соодветно ќе се евалуираат со специјализирани имунолошки тестови, речиси секое второ аутистично дете има зголемено ниво на антитела кон вирусот на сипаници. Ова не е претерување, туку е научен факт кој потекнува од лаборато-

neurons and glial cells. As we know it now, this relationship occurs at both the cellular level as well as the molecular level. But nearly 30 years ago, we postulated that the disruption of this neuro-immune or immune-neural circuitry might actually be the reason underlying a wide-range of brain diseases and mental illnesses (7). Environmental factors such as a viral or bacterial infection, trauma or brain injury, and other dietary factors can easily break down this circuitry. In that regard, one of the most important findings in the field is the observation that autoimmune disease of the nervous system is the most common problem when the neuro-immune circuitry breaks down. This should prove to be clinically quite relevant because autoimmune diseases of the nervous system could be medically recognized and be treated with immune therapies that are currently being used for other autoimmune diseases. This is already beginning to happen as exemplified by immune therapy for individuals with autism, OCD and TS. Recently, we hypothesized that the disruption of neuro-immune circuitry could cause neuro-immune imbalance in the body, thereby it may also affect brain plasticity, brainwave pattern, and brain function (8).

2. Link between Infections and Nervous System Disorders

What causes autoimmune diseases is still unknown but it is commonly recognized that they are triggered by environmental factors, in particular viruses. As summarized in Table 1, the examples include Epstein-Barr virus (EBV) and human herpes virus-6 (HHV-6) in MS, measles virus in autism, herpes simplex virus (HSV) in AD, and streptococcal infection in OCD and TS. More recent studies have found a much closer involvement of EBV in MS (9). As recently described in a much greater detail elsewhere (6) and when properly evaluated by specialized immune tests, just about every second autistic child has elevated level of antibodies to measles virus. This is not an exaggeration but a real scientific fact deriving from solid laboratory research

риско истражување кое вклучува деца со типична форма на аутизам, но не и деца со аутистичен спектар на нарушувања (АСН) што вклучува похетерогена дијагноза на невробихејвиоралните нарушувања. Сега е познато дека вирусните инфекции ја менуваат пропустливоста на крвно-мозочната бариера, со што се овозможува навлегување на имунолошките клетки и протеините во мозокот. Внатре во мозокот, микроглијалните клетки исто така произведуваат проинфламаторни цитокини што се вклучени во автоимуниот процес познат како невровоспаление или воспаление на мозокот (2–4).

involving children with typical form of autism but not the children with autistic spectrum disorders (ASD) which includes a highly heterogeneous diagnosis of neurobehavioral disorders. Virus infections are now known to change the permeability of the blood-brain barrier, which permits the entry of immune cells and proteins into the brain. Inside the brain, the microglial cells can also produce pro-inflammatory cytokines that are involved in the autoimmune process known as neuroinflammation or inflammation of the brain (2–4).

Табела 1. Имунолошки дисбаланс кај пациенти со нарушувања на нервниот систем (ННС)

Table 1. Immune Imbalance in Patients with Nervous System Disorders (NSDs)

Нарушувања на нервниот систем (ННС) / Nervous System Disorder (NSD)	Имунорегулаторни Т-клетки / Immunoregulatory T-cells		Имуно-недзор / Immunosurveillance	Автоимунитет / Autoimmunity	Инфекции / Infection
	ЦД4 клетки помагачи / CD4+ Helper cells	ЦД8 клетки супресори / CD8+ Suppressor cells			
Аутизам / Autism	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Мозочни автоанти тела / Brain Autoantibodies*	Вируси или бактерии / Virus or Bacteria
Опсесивно-компулзивно однесување (ОКО) / Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (МБП, серотинин рецептори) / Yes (MBP, CN, Serotonin receptors)	Да (Вируси) / Yes (Virus)
Алцхајмерова болест (АБ) / Alzheimer's Disease (AD)	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (СН) / Yes (CN)	Да (Бактерија) / Yes (Bacteria)
Мултиплекс склероза (МС) / Multiple Sclerosis (MS)	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (АП40) / Yes (AP40, cholinergic cells)	Да (Вирус) / Yes (Virus)
Депресивно нарушување (ДН) / Major Depressive Disorder (MDD)	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (МБП) / Yes (MBP)	Да (Вирус) / Yes (Virus)
Алкохолизам / Alcoholism	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (Непознато) / Yes (Not known)	Да (Вирус/Бактерија) / Yes (Virus/Bacteria)
Шизофренија / Schizophrenia	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (непознато) / Yes (Not known)	Непознато / Not known
Tourette синдром (ТС) / Tourette's Syndrome (TS)	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (МБП) / Yes (MBP)	Да (Вирус) / Yes (Virus)
Синдром на хроничен замор (СХУ) / Chronic Fatigue Syndrome (CFS)	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Да (СН) / Yes (CN)	Да (Бактерија) / Yes (Bacteria)
	Намалени / Down	Зголемени / Up	Намалени / Down	Непознато / Not known	Да (Вирус) / Yes (Virus)

*MBP=Myelin Basic Protein / Миелински основен протеин; CN=Caudate Nucleus / Јадро ; AP40=Amyloid-beta-protein (1-40) / Амилоиден бета протеин; Serotonin receptors=Brain receptor proteins that binds to serotonin neurotransmitter / Серотинин рецептори = рецептори на протеини во мозокот кои се врзуваат со невротрансмитерот серотонин; Cholinergic cells=Acetylcholine neurotransmitter containing cells/Холинергични клетки = Ацетилхолински невротрансмитери кои содржат клетки. Види реф. #1-7, 10 and 13.

3. Невроимун дисбаланс при нарушувања на нервниот систем

Пред околу 30 години потврдивме дека нашиот имунолошки систем во голема мера влијае на нашиот нервен систем (7). Ова го поттикна д-р Синг да ја проучи улогата на имунолошкиот систем при нарушувањата на нервниот систем поради две главни причини: прво, ова може да помогне да се откријат биомаркери за болести на мозокот и за психички болести, и второ, може да помогне во пронаоѓање на нов пристап во терапијата со имунолошки модулирани агенти за овие нервни нарушувања. Овој труд вроди со плод затоа што голем број научници сега пронаоѓаат позитивни резултати. Слично на сите останати типични автоимунни болести, пронајден е експериментален доказ за автоимунитетот на мозокот или невроавтоимунитетот кај нарушувањата на нервниот систем (види табела 1). Позитивните резултати од тестовите вклучуваат специјализирани протеини на имунолошкиот систем (на пример, антитела и цитокини), автоимуно тестирање, и имунотерапија. Имунолошката активација, што е првиот чекор при отпочнувањето со автоимунитет се покажала кај пациенти со аутизам, МС, ТС и ОКН. Пациентите со овие болести исто така се борат и со зголемено ниво на антитела кои се врзуваат со мозочните протеини, на пример антитела во nucleus caudatus на базалните ганглии кај аутизам, ТС и ОКН, антитела во амилоидниот протеин бета кај АБ и антитела во миелинскиот основен протеин кај аутизам и МС. Итересно е да се истакне дека последователно на првичните откритија на антителата во nucleus caudatus (лоцирано длабоко во мозокот) кај аутистични деца (10), сега некои научници пронаоѓаат докази за структурни и функционални абнормалности кај nucleus caudatus на аутистичните деца (11-12). Интерферон-гама и интерлеукин-12, двата протеини на имунолошкиот систем кои го иницираат автоимунитетот, исто така се активираат и кај пациенти со мозочни заболувања (13). Понатаму, многу пациенти покажуваат подобрување кога се третираат со

3. Neuro-Immune Imbalance in Nervous System Disorders

Some 30 years ago, we also recognized that our immune system vastly impacts our nervous system (7). This prompted Dr. Singh to study the role of immune system in NSDs for two main reasons: First, this might help discover biomarkers for brain diseases and mental illnesses, and secondly, it might also help find novel approach to therapy with immune modulating agents for these neuro-disorders. The fruits of labor are now beginning to pay-off because many researchers are now finding positive results. Similar to all other typical autoimmune diseases, the experimental evidence for autoimmunity to brain or neuroautoimmunity has been found in NSDs (see Table 1). The positive test results include specialized proteins of the immune system (for example, antibodies and cytokines), autoimmunity testing, and immunotherapy. Immune activation, which is the first step in the onset of autoimmunity, has been shown in patients with autism, MS, AD, TS and OCD. Patients with these diseases also harbor elevated levels of autoantibodies that bind specifically to brain proteins, for example antibodies to caudate nucleus of the basal ganglia in autism, TS, and OCD, antibodies to amyloid protein-beta in AD, and antibodies to myelin basic protein in autism and MS. It's interesting to point out that subsequent to the original finding of antibodies to caudate nucleus (located deep within the brain) in autistic children (10), some researchers have now found neuroimaging evidence of structural and functional abnormalities in the caudate nucleus of children with autism (11-12). Interferon-gamma and interleukin-12, the two proteins of the immune system that initiate autoimmunity, are also activated in patients with brain diseases (13). Furthermore, many patients also show improvement when administered with immunotherapy using intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, transfer factor, and other

имунотерапија со интравенозен имуноглобулин, плазма-терапија, трансфер-фактор и други имунолошки агенти (3, 5, 6). Во однос на Tourette синдром (ТС), една скорашна студија ги поврза невротрансмитерот хистамин кај ТС и тиковите. Истражувачите идентификувале ретка мутација на ХДС-комплексот кој го кодира ензимит 1-хистидин декарбоксилаза кој е вклучен во хистаминергичните нервни патеки (14). Оваа студија предлага дека пациентите со ТС можеби не создаваат доволно хистамин и овој недостаток на хистамин може да доведе до нарушување на функцијата на рецепторите на хистамин во мозокот. Хистаминот има различни рецептори во мозокот, на пример Х2 тип на рецептори. Особено е важно Х2 рецепторите да бидат во зголемен број во корпус стриатум и во nucleus caudatus (15) – мозочна структура која е нападната кај пациенти со аутизам, ТС и ОКН (види реф. #10). Значи, може да се каже дека овие пациенти имаат автоантитела во мозочните рецептори за Х2, исто како и автоанти-тела во мозочните рецептори на серотонин кај деца со аутизам (16).

4. Нови откритија за автоимуни болести

Постојат некои нови откритија за автоимунолошките болести кои можат да бидат релевантни на автоимуни нарушувања на нервниот систем.

- Автоимуните болести се поврзани со оксидативниот стрес (ОС) – знак за намалена функција на производство на енергија во интрацелуларните органели наречени митохондри. Користејќи ги белите крвни зрнца, особено лимфоцитите, ОС е откриен кај пациенти со нервно дегенеративни нарушувања како Алцхајмерова болест, Паркинсонова болест, шизофренија и аутизам. Во однос на ова, една неодамнешна студија покажа дека ОС вклучува биохемиски дефект на клучни митохондрични ензими наречени НАДП оксидаза. Откако е откриено дека ОС ги користи лимфоцитите, ова откритие може да се интерпретира како намалено ниво на енергија за имунолошките клетки, што ав-

immune modulating agents (3, 5, 6).

With regards to Tourette's syndrome (TS), a recent study has linked histamine neurotransmitter system in TS and tics. Researchers have identified a rare mutation in the HDC complex that encodes 1-histidine decarboxylase enzyme involved in histaminergic neural pathways (14). The study suggests that the patients with TS might not be making enough histamine and this reduction in histamine might impair the function of histamine receptors in brain. Histamine has different receptors in the brain, for example H2 type receptors. It is of considerable interest that H2 receptors are enriched predominantly in corpus striatum or caudate nucleus (15) – a brain structure which is also targeted by autoimmunity in patients with autism, TS, OCD (see cross-ref. #10). Thus it is tempting to speculate that these patients might actually have autoantibodies to brain histamine H2 receptors, much like autoantibodies to brain serotonin receptors in children with autism (16).

4. Novel Findings for Autoimmune Diseases

There are some interesting new findings for autoimmune diseases that may also be relevant to autoimmunity in nervous system disorders.

- Autoimmune diseases are associated with oxidative stress (OS) – a sign of reduced function of energy-producing intracellular organelles called mitochondria. Using white blood cells, mainly lymphocytes, the OS has been found in patients with neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia and autism. In this regard, a very recent study has shown that OS involves a biochemical defect of a key mitochondrial enzyme called NADP oxidase. Since the OS was found using lymphocytes, this finding may be interpreted as reduced energy level for immune cells, which could ultimately

томатски може да доведе до дисбаланс на имунорегулаторните Т-клетки и да предизвика автоимунитет и воспаление.

- Показано е дека интерферон-гама (ИНФ-гама), проинфламаторен цитокин кој се произведува од страна на Т-клетките, го зголемува присуството на имунолошкиот протеин наречен главен комплекс на хистокомпатибилност (ГХК) во мозокот. ИНФ-гама е познат по тоа дека ја зголемува ГХК во нервните клетки, и на тој начин ја зголемува пропустливоста на крвно мозочната бариера. Откриено е дека зголеменото присуство на ГХК е поврзано со абнормален развој на мозокот, што значи дека овој протеин има улога во нарушувањата како аутизам и шизофренија. Бидејќи ИНФ-гама е клучен индуктор на цитокин при автоимун одговор и бидејќи е зголемен кај пациенти со Алцхајмерова болест, зголемувањето на ГХК може да се поврзе и со автоимуната патологија кај нарушувањата на нервниот систем.
 - Откриено е дека витаминот Д има клучна улога во активирањето на одбранбениот систем на организмот. Ја контролира функцијата на Т-клетките при давање ефективен имунолошки одговор против вирусите и бактериите. Откриено е дека без доволно внесување на овој витамин, клетките-убијци на имунолошкиот систем – Т-клетките нема да бидат во можност да реагираат на сериозни инфекции на телото и нема да можат да се борат со нив (17). Значи, недоволната количина на витаминот Д може да предизвика дисбаланс на имунорегулаторните Т-клетки. Бидејќи овие клетки се абнормални во автоимуните болести, витаминот Д игра важна улога во нарушувањата на нервниот систем. Всушност, многу пациенти со нарушувања на нервниот систем имаат недостаток на витаминот Д и затоа им се препорачува дневен внес на овој витамин. Во однос на ова, откриено е дека недостатокот на витаминот Д кај деца со аутизам и неговото орално внесување ги подобрува ка-
- lead to imbalance of immunoregulatory T cells causing autoimmunity and inflammation.
- Interferon-gamma (IFN-gamma), a pro-inflammatory cytokine produced mainly by T cells, has been shown to increase the expression of immune protein called major histocompatibility complex (MHC) in the brain. IFN-gamma is well known to increase the expression of MHC on neural cells and thereby increase the permeability across the blood-brain barrier. Recently it was found that the enhanced expression of MHC is related to abnormal brain development, which would suggest a role for this protein in disorders like autism and schizophrenia. Since IFN-gamma is a key cytokine inducer of autoimmune response and it is elevated in patients with autism and Alzheimer's disease, the expression of MHC might also be related to autoimmune pathology of nervous system disorders.
 - Vitamin D has recently been found to play a crucial role in activating immune response defenses. It controls human T-cell function to elicit an effective immune response against invading viruses and bacteria. It was found that without sufficient intake of the vitamin, the killer cells of the immune system -- T cells -- will not be able to react to and fight off serious infections in the body (17). Thus the insufficient amount of vitamin D can cause imbalance of immunoregulatory T cells. Since these cells are abnormal in autoimmune diseases, vitamin D will play a vital role in nervous system disorders. Indeed, many patients with nervous system disorders are deficient in vitamin D and therefore a daily intake of this vitamin is highly recommended. In that regard, vitamin D deficiency has recently been found in children with autism and the oral intake of this vitamin was shown to improve core characteristics in autistic children (18). It is quite possible that

рактеристиките на аутистичните деца (18). Можно е овој витамин да ја поправи функцијата на Т-клетките; бројот на Т-клетките, како и намалената функција на овие клетки кај аутистични деца.

- Слабото спиење или недостатокот на сон го зголемува воспалението како што се покажува при зголемен ЦРП. Овој серумски протеин е протеин на акутна фаза и е поврзан со автоимуните болести. Ова откритие е важно за нарушувањата на нервниот систем. На пример, на децата со аутизам обично им недостасува сон или не спијат добро и имаат зголемено ниво на ЦРП (19).
- Постои причина да се верува дека терапија на матичните клетки може да им помогне на пациентите со автоимуните болести, вклучувајќи ги и нарушувањата на нервниот систем (ННС). Матичните клетки, особено тие во коскената срж, имаат улога да бидат имунолошки клетки како лимфоцитите. ИНФ-гама е првиот чувар од инфекции со микроорганизми. Тој исто така го регулира нормалниот развој на имунолошките клетки од коскената срж - добиени матични клетки – процес познат како хематопоеза. Една скорашна студија покажува дека ИНФ-гама го поттикнува производството на имунолошките клетки од коскената срж - предци на матичните клетки за време на бактериска инфекција (20). Затоа што ИНФ-гама е проинфламаторен цитокин, ова откритие има голем потенцијал за имунолошка терапија со матични клетки за нарушувања на нервниот систем. Ова би бил нов механизам за матичните клетки да произведуваат имунолошки клетки кои функционираат нормално, што во теорија треба да помогнат да се надмине имунолошкиот дисбаланс, а со тоа и автоимунитетот. Алтернативен пристап би бил да се искористат факторите за развој и други хранливи продукти за да се обезбеди средина која би била корисна за сите имунолошки клетки, нервни клетки и другите видови клетки. Меѓу различните

vitamin D supplementation might improve the function of T cells; the T-cell number as well as the function is well-known to be decreased in children with autism.

- Poor sleep or sleep deprivation increases inflammation as shown by elevated level of CRP. This serum protein is an acute-phase protein and is associated with autoimmune disease. This finding is relevant to nervous system disorders. For example, children with autism generally are sleep deprived and do not have good sleep patterns and elevated levels of CRP have been found in children with autism (19).
- There is reason to believe that stem cell therapy can be used to help patients with autoimmune diseases, including nervous system disorders (NSDs). Stem cells, in particular those of the bone marrow, are committed to become immune cells like lymphocytes. IFN-gamma is a front-line immune defender against microbial infections. It also regulates normal development of immune cells from bone marrow-derived stem cells – the process is known as hematopoiesis. A recent study has now found that IFN-gamma prompts and promotes the production of immune cells from bone marrow progenitor stem cells during bacterial infections (20). Because IFN-gamma is a pro-inflammatory cytokine, this finding has tremendous potential for immune therapy with stem cells for nervous system disorders. This would be a novel mechanism for stem cells to produce normally-functioning immune cells that in theory should help overcome immune imbalance and therefore autoimmunity. Alternative approach would be to use growth factors and other nutraceuticals to provide an environment that will be conducive to yielding immune cells, neural cells or other type of cells. Among various factors, vitamin C is being used to culti-

фактори, витаминот Ц се користи за култивирање на нервните клетки во ткивните системи на матични клетки. Кога луѓето помислуваат на терапија со матични клетки за невролошки болести, тие мислат само на поправање на нервните клетки во мозокот. Но, треба да се нагласат и имунолошките клетки, бидејќи тие имаат големо влијание на функцијата на нервниот систем. Идеално кажано, треба да се направи обид да се обноват и нервните клетки и имунолошките клетки од матичните клетки.

Заклучок

Како заклучок, неколку научни докази предлагаат патогена улога на имунолошкиот дисбаланс и мозочна автономија на нарушувањата на нервниот систем (ННС). Што се однесува до понатамошните насоки за ННС, првиот чекор е во идните студии да се вбројат сите пациенти со ННС доколку сакаме да добиеме точно влијание и финансиска граница на автоимуните болести во нашето општество. Имуноterapiјата со имунолошки агенти нуди нови приоди кои ветуваат во лекувањето на лицата со ваквите медицински состојби. Автоимунитетот во мозокот (на пример, врзувањето на антибиотиците со антигените во мозокот) може да доведе и до промена на мозочните бранови, и тоа да резултира во функционален дисбаланс на мозокот. Овој вид автоимуна повреда на мозокот всушност е многу слична со трауматичната повреда на мозокот (ТПМ) и последиците можат да бидат доживотни. Значи, авторот на овој труд предлага имунолошката терапија да се дава прво за да доведе до „имунолошки баланс“, а потоа да се даваат лекаства и да се применуваат алтернативни третмани за нарушувања на нервниот систем – идеја која тој првично ја предложи пред околу 6 години, во 2009 година (21). Понатаму, наведува дека имунолошкиот баланс значи воспоставување нормален баланс на имунорегулаторната функција на Т-клетките (баланс меѓу Т-помагачи и Т-супресори). Исто така, треба да се истакне дека овој пристап е целосно различен од пристапот кој едноставно ја поттикнува или потиснува

vate and harvest neural cells in tissue culture systems of the stem cells. When people think of stem cell therapy for neurological diseases they only think of repairing nerve cells in the brain. But there should be more emphasis in reconstructing immune cells since the immune cells vastly impact nervous system function. Ideally speaking, the attempt should be to rebuild both the nerve cells as well as the immune cells from stem cells.

Concluding remarks

In summary, several lines of scientific evidence suggest a pathogenic role of immune imbalance and brain autoimmunity in nervous system disorders (NSDs). Concerning the future directions of NSDs, the first step is to account for the NSDs patient population in all future epidemiological studies if we are going to realize the actual impact and financial burden of autoimmune diseases in our society. Immunotherapy with immune modulating agents offers a novel promising approach to helping people affected with these medical conditions. Autoimmunity in the brain (for example, binding of antibodies to brain antigens) may also cause a shift in brain waves thereby resulting into a functionally “imbalanced brain.” This type of autoimmune injury to brain would in fact be very similar to traumatic brain injury (TBI) and the outcome may be a life-long event. Thus, the author of this article strongly suggests that the immune therapy should be administered first to bring about “Immune Balance” before administering medical or alternative treatment for nervous system disorders – an idea he originally proposed about 6 years ago in 2009 (21). It is furthermore implied that the immune balance means establishing a normal balance of immunoregulatory function of T cells (balance between T helper and T suppressor cells). It should also be noted that this approach is totally different from the approach of simply boosting or suppressing the immune function which is

супресијата на имунолошката функција што моментално се прави од професионалците во светот. Овој пристап може да биде соодветен и ефикасен кај пациенти кои добиваат терапија за нервниот систем и кои користат технологии за балансирање на функцијата на мозокот. Природно, значи, имунолошкиот баланс е предуслов за третирање на нарушувањата на нервниот систем. Според Светската здравствена организација (СЗО) финансискиот товар за сите мозочни и психички болести ја надминува пречката за рак и болести на срцето. Бидејќи околу 85% од пациентите со нарушувања на нервниот систем имаат научни докази за автоимунитет, голем број од овие пациенти може да добијат помош со имунолошки балансирани методи насочени кон автономноста на мозокот. Првиот чекор е да се признае дека голем број од ННС кои вклучуваат автоимунитет се автоимуни болести слични на медицински признаените автоимуни болести. Потоа, имунолошкиот баланс прво мора да се докаже пред невротерапијата за да може да им се помогне на пациентите со ННС. Којзнае, еден ден, не е далечна иднината кога можеби лековитата моќ на невроимунолошките постапки за балансирање можеби ќе се покаже како еден од најдобрите обиди за помагање на лицата со ННС. Ова повикува на зголемени експериментални истражувања и внимателност на истражувачите и медицинските професионалци низ светот.

Конфликт на интереси

Авторот изјавува дека не постои конфликт на интереси.

Референци / References

1. Singh VK. Autoimmunity in brain disorders and mental illnesses. In: *Tics and Tourette's: Breakthrough Discoveries in Natural Treatments* (Rogers S.J., ed.), Royal Palm Beach, Florida, USA (2005), 163–168.
2. Singh VK. Neuroautoimmunity: Pathogenic Implications for Alzheimer's disease. *Gerontology* 1997; 43: 79–94.
3. Singh VK. Immunotherapy for brain diseases and mental illnesses. *Progress in Drug Research* 1997; 48: 129–146.
4. Singh VK. Neuro-immunopathogenesis in Autism. In: *New Frontier of Biology* (edited by I. Berczi and R. M. Gorczynski), (2001), Elsevier Science B.V. Inc., The Netherlands, 443–454.
5. Singh VK. Rehabilitation of autism with immune modulation therapy. *Journal of Special Education and Rehabilitation* 2004; 5(3-4): 161–178.
6. Singh VK. Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): a major

currently done by professionals all over the world. This approach might be particularly suitable and effective in patients who receive neuro-therapies and neurofeedback technology to balance the brain function. Naturally, therefore, the immune balance would be a prerequisite for treating NSDs. According to the World Health Organization (WHO), the financial burden of all brain diseases and mental illnesses surpasses that of cancer and heart disease. Since up to 85% of patients with nervous system disorders have scientific evidence of autoimmunity, a huge number of this patient population could potentially be helped by immune balancing modalities to target autoimmunity in the brain. The first step is to recognize that a vast majority of NSDs involving autoimmunity are autoimmune diseases similar to all other medically-recognized autoimmune diseases. Then, the immune balance first before the neurotherapy might very well prove to be a novel approach to helping patients suffering from NSDs. Who knows someday in not too distant future the healing power of neuro-immune balancing act might very well turn out to be one of the most important endeavors for helping people with nervous system disorders (NSDs). This naturally calls for extensive experimental research and unbiased careful attention of researchers and medical professionals throughout the world.

Conflict of interests

Author declares no conflict of interests.

- subset of autism. *Annals of Clinical Psychiatry* 2009; 21: 148–161.
7. Singh VK, and Fudenberg HH. Immunologic approach to etiology and therapy of neuropsychiatric disorders. In: *Molecular Mechanisms for Central Nervous System Disorders* (A. Bignami, A. Bolis, and D.C. Gadjusek, eds.), FESN Discussions in Neurosciences, Geneva, Switzerland, 1986; Vol. III, 120–124.
 8. Singh VK, and Gerdes L. Brain State Conditioning in Neurodegenerative disease. *Frontiers in Neuroscience* 2009; 3: 106–107.
 9. Levin LI, Kassandra L, Munger KL, Eilis J, O'Reilly EJ, Kerstin I. Falk KI, and Alberto Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010; 67: 824–830. DOI: 10.1002/ana.2197.
 10. Singh VK, and Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neuroscience Letters* 2004; 355: 53–56.
 11. Estes A, Shaw DW, Sparks BF, Friedman S, Giedd JN, Dawson G, et al. Basal ganglia morphometry and repetitive behavior in young children with autism. *Autism Research* 2009; 4: 212–220.
 12. Langen M, Schnach HG, Nederveen H, Bos D, Lahius BE, de Jonge MV, et al. Changes in the developmental trajectories of striatum in autism. *Biological Psychiatry* 2009; 66: 327–333.
 13. Singh VK, Cytokine Regulation in autism. In: *Cytokines and Mental Health* (Kronfol, Z., ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, MA, USA, 2003; 369–383.
 14. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, Bilguvar K, O'Roak BJ, Mason CE, Abbott T, Gupta A, King RA, Pauls DL, Tischfield JA, Heiman GA, Singer HS, Gilbert DL, Hoekstra PJ, Morgan TM, Loring E, Yasuno K, Fernandex T, Sanders S, Louvi A, Cho JH, Mane S, Colangelo CM, Biederer T, Lifton RP, Gunel M, and **State MW**. L-Histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1901-1908. PMID: 20445167
 15. Singh VK, and McGeer EG. Binding of 3H-Histamine to receptor sites in rat brain. *Experimental Neurology* 1979; 66: 413–418.
 16. Singh VK, Singh EA, and Warren RP. Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation. *Biological Psychiatry* 1997; 41: 753–755.
 17. Van Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, and Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature Immunology* 2010; 11: 344–349.
 18. Jia Feiyong, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, and Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics* 2014; 135: e196-e198.
 19. Masumi A. Hematopoietic stem cells and response to interferon. In: *Stem Cell Biology in Normal Life and Diseases* (K. Alimoghaddan, ed.), Chapter 5: 2013; 65-77. DOI: 10.5772/54689.
 20. Singh VK. Elevation of serum C-reactive protein (CRP) and S100 proteins for systemic inflammation in autistic children. *Journal of Special Education and Rehabilitation* 2005; 6(3-4): 117–125.
 21. Singh VK. Evidence suggests a pathogenic role of brain autoimmunity in central nervous system diseases. *INFOCUS* newsletter of the American Autoimmune Related Diseases Association (AARDA), (March, 2009), Volume 17, 1–10.