

NÖROENDOKRİN SİSTEM VE İMMUN SİSTEM ARASINDAKİ İLİŞKİLER (Interrelations Between Neuroendocrin and Immune Systems)

Dr.Saadettin ÇALIŞKAN *, Dr. Hakkı GÖKBEL *, Dr. Emine CANTEKİNLER **

* S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı, ** S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi

GİRİŞ

Son zamanlarda yapılan klinik gözlemler ve hayvan deneyleri immün cevap ve çeşitli mekanizmalarının kısmen nöroendokrin sistem (NES) tarafından düzenlendiğini göstermiştir (1). İmmün sistem (İS) ile NES arasındaki etkileşme karşılıklıdır. İS ve NES arasındaki ilişkiler ortak reseptör ve moleküllerden (hormonlardan) kaynaklanır. İS, santral sinir sistemi tarafından tanınmayan (nonkognitif) stimulusları (bakteri, virus, antijen gibi) sezme gücüne sahiptir.

NES ile İS arasındaki ilişki şu başlıklar altında incelenebilir:

1. NES ve İS'in ortak hormonları
2. NES ve İS hücrelerinin paylaştıkları reseptörler
3. Nöroendokrin hormonların lökosit fonksiyonları üzerindeki etkileri.
4. Monokin ve lenfokinlerin nöroendokrin dokudaki etkileri.

NÖROENDOKRİN SİSTEM VE İMMUN SİSTEMİN ORTAK HORMONLARI

Hem NES hem İS tarafından salınan peptid hormonların sistem içi ve sistemler arası haberleşmede kullanılabildikleri gösterilmiştir (2).

Tablo 1: Nöroendokrin Sistem ve İmmün Sistemin Ortak Hormonları (2,3,4).

TSH	Endorfin ve Enkefalinler
FSH	Koryonik Gonadotropin
Prolaktin	VIP
Büyüme Hormonu	Somatostain
ACTH	β -Lipotropin

ACTH, Endorfin ve Enkefalinler: Lökositlerin, proopiomelanokortin (POMC) mRNA'sına sahip oldukları ve bu yüzden bu prekürsör molekülden ACTH ve Endorfinleri sentezleyebildikleri gösterilmiştir (5). Lökositlerin sentezledikleri ACTH'nın amino asid sıralamasının hipofizden salgılanan ACTH ile yaklaşık olarak aynı olduğu da tesbit edilmiştir.

TSH: Stafilokoksik enterotoksin A'ya cevap olarak lenfositler tarafından üretilen TSH, subünit yapısı, moleküler kitlesi, glikoprotein yapısı ve immunojenitesi açısından hipofizer TSH ile benzerlik gösterir. Hipofiz gibi lökositler de TRH'ya TSH salgılayarak cevap verirler (2).

Koryonik Gonadotropin (KG): Antijenite hariç, lökositlerin sentezlediği KG, biyoaktivitesi ve yapısı yönünden plasental KG'ye benzerdir. İmplantasyon sırasında ve öncesinde blastositi saran sahayı lökositler infiltre eder. Lökositlerden salınan KG'nin hamileliğin devamında önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Büyüme Hormonu : Son çalışmalarda lökositlerin büyüme hormonu ürettiği ve salgıladığı hakkında kuvvetli deliller elde edilmiş ve lökosit sitoplazmasında spesifik büyüme hormonu mRNA'sı keşfedilmiştir. Lökositlerde sentezlenen büyüme hormonunun moleküler ağırlığının hipofizde sentezlenen büyüme hormonu moleküler ağırlığı ile uyumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Lökositte sentezlenen büyüme hormonu biyolojik açıdan aktiftir (6). Kemik iliği, timus, dalak, periferik kan gibi periferik dokularda büyüme hormonu sentezleyen hücreler izole edilmiştir. Bu hücrelerin sınırsız dağılımı, vücudu baştan başa dolaştıklarını ve lenfoid dokuda hazır bulduklarını ortaya koymaktadır.

Luteinizan Hormon : Yapılan araştırmalar İS hücreleri tarafından Gonadotropin Releasing Hormona cevap olarak LH benzeri moleküller sentezlendiğini ortaya çıkarmıştır. LH'nin lökositlerde stoktan salınmadığı, aktif olarak sentezlendiği gösterilmiştir.

IMMUN SİSTEMDEKİ NÖROENDOKRİN PEPTİD HORMON RESEPTÖRLERİ

Birçok delil NES'in immun fonksiyonları etkilediğine işaret etmektedir. İS hücrelerinde bu etkilere aracılık eden yirmiden fazla hormon ve nöropeptid reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler yüksek affinite, spesiflik, bloke ve satüre edilebilirlik gibi klasik reseptör karakteristiklerini karşılar. İS hücrelerindeki reseptörler, nöropeptidlerle bunlara bağlı olarak ortaya çıkan immun cevap arasında bağlantı kurucu olarak görev yaparlar (7).

Bazı peptid reseptörleri (mesela ACTH ve somatostatin reseptörleri) hem B, hem de T lenfositler üzerinde bulunurlar. Bu hücreler farklı fonksiyonlar gördüklerine göre, her bir tip hücre üzerindeki reseptörlerin etkilerine aracılık eden hücre içi habercinin farklı mı, yoksa aynı mı olduğu tartışma konusudur.

Tablo 2: İS Hücrelerinde Bulunan Nöroendokrin Hormon Reseptörleri

Hipotalamik Hormonlar	Gonadal steroidler	İnsülin
ACTH	Katekolaminler	Prolaktin
Büyüme Hormonu	Somatostatin	P maddesi
TSH	Oksitosin	VIP
Glukokortikoidler	Vazopressin	Anjiotensin
Endorfin ve Enkefalinler		

ACTH reseptörler : İS hücreleri ACTH ürettikleri gibi, aynı zamanda ACTH reseptörlerine de sahiptirler; hem T, hem B lenfositlerinde ACTH reseptörleri bulunur. Periferik kan mononükleer hücrelerinde de aynı reseptörler gözlenmiştir. Adrenal hücrelerde olduğu gibi, lökositler üzerindeki reseptörlerin aktivasyonu da hücre içi cAMP seviyelerinde artışa yol açarak etki gösterir.

Opioid Reseptörler: Lenfositler, granülositler, monositler, trombositler ve komplemanın

terminal kompleksleri üzerinde endojen opioid peptidler (endorfinler, enkefalinler, dinorfin) için reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir (4,8).

Bu reseptörler uyarıyı hücre içine cAMP ve iyon kanalları aracılığı ile iletmektedirler. NES ve İS opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmektedir.

Hipotalamik Hormonlar : Lökositler sahip oldukları Kortikotropin Releasing Hormon (KRH), Tirotropin Releasing Hormon, Growth Hormon (Büyüme Hormonu) Releasing Hormon (GHRH) gibi Hipotalamik hormonların reseptörleri sayesinde bu hormonlara spesifik olarak cevap verebilirler. Dalağın marginal zonunu da içine alan çeşitli bölgelerin KRH reseptör haritası yapılmıştır.

Yukarıdaki veri ve gözlemler, İS ile NES arasındaki karşılıklı ilişkinin biyokimyasal temellerini açıklamaktadır.

NÖROENDOKRİN HORMONLARIN LÖKOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İmmun sistemdeki nöroendokrin hormon ve reseptörler üzerine yapılan çalışmalar nöroendokrin peptidlerin immunoregulasyon ajanları (mesela lenfokin) gibi de fonksiyon yapabildiklerini göstermiştir. Nöroendokrin hormonlar lenfokinler gibi davranmakta ve birçok immun fonksiyonu etkilemektedirler. İmmun cevap sırasında meydana gelen hormonal değişikliklerin immunoregulasyonda önemli olabileceği belirtilmektedir (9,10). Antikor yapımını glukokortikoidler, androjenler, östrojen ve progesteron inhibe, büyüme hormonu, tiroksin ve insülin stimüle ederler (1,11).

ACTH : Adrenal korteksten glukokortikoid sekresyonunu stimüle ederek immün sistemi etkiler. Glukokortikoidler immün supressif etkiye sahiptirler. ACTH'nın direkt olarak da immun cevabı modüle ettiği gösterilmiştir. ACTH, antikor yapımını, B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını stimüle (7). T lenfositler tarafından interferon üretimini suprese etmektedir.

Endorfin ve Enkefalinler: α , β , γ endorfinler değişik immunomodülatör fonksiyonlara sahip-

tirler. β endorfinin immün cevaba etkilerini yorumlamak güçtür. Met- ve Leu- Enkefalinler gibi α endorfinler de antikor yapımının etkili supresörleri oldukları halde, β ve γ endorfinlerin böyle bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Endorfin ve Enkefalinlerin natürel killer hücre aktivitesini artırıcı, sitotoksik T lenfosit generasyonunu genişletici, monosit kemotaksisini stimüle edici, interferon γ 'nın lenfositlerce üretimini artırıcı etkilerinin bulunduğu tesbit edilmiştir (11).

Büyüme Hormonu : Büyüme Hormonunun İS'in gelişmesi ve bütünlüğünün devamı için gerekli olduğu bildirilmiştir. Cüce farelerde timusun erken involüsyonu, periferik lenfoid organlarda hipocellulalite şeklinde ortaya çıkan immün yetmezlik tablosunun bulunduğu ve büyüme hormonu verildiğinde bu bulguların düzeldiği gösterilmiştir. İnsanlarda büyüme hormonu nanogram seviyelerinde bile, T hücrelerinin koloni formasyonunu güçlendirir. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda supresor/sitotoksik T lenfosit oranı artmaktadır.

Koryonik Gonodotropin (KG): İmmün cevabın baskılanması hamileliğin sürmesi için gereklidir. KG sitotoksik T hücresi ve natürel killer hücre aktivitesini, T hücre mitojenitesini, mikst lenfosit reaksiyonunu inhibe eder. Araştırmalar lenfositlerin KG'ye benzer, biyolojik olarak aktif moleküller ürettiğini ve lökositler ve ürünlerinin, fertilizasyonun ilerlemesinde anahtar rol oynayabileceğini göstermiştir (6).

TSH : Endojen olarak üretilen TSH, in vitro immün cevabı düzenleyebilir ve antikor cevabını artırır (2).

TRH : TSH'ya benzer şekilde in vitro antikor cevaplarını güçlendirir (7). TRH'nın bu etkisinin TSH'ya bağlı olduğu bildirilmektedir.

Prolaktin : Antikor yapımını artırarak immün cevabı güçlendirir (12). Prolaktin, makrofajların superoksit anyonu üretme kabiliyetini artırır.

GHRH: Lenfositler, GHRH ile muamele edildiklerinde büyüme hormonu sekresyonlarını artırırlar.

Hipofiz Arka Lob Hormonları : Vazopressin, kortikotropin salgılatıcı hormonun lenfositlerin

ACTH ve β endorfin meydana getirmesini artırıcı etkisini güçlendirir. Timositler hem oksitosin ve vazopressin üretirler, hem de bu hormonların reseptörlerine sahiptirler. Bu yüzden oksitosin ve vazopressin parakrin tarzda timosit fonksiyonlarını düzenler (7).

Seks Steroidleri: Başta testosteron olmak üzere seks steroidleri, timusun ve lenfoid dokuların gelişmesini ve fonksiyonlarını etkileyerek immün performansı düzenlerler.

α MSH : POMC mRNA'sından elde edilen bir peptid olan α MSH, IL-1'in timosit proliferasyonunu artırma kabiliyetini inhibe edebilir (7).

Melatonin : Primer antikor cevabını güçlendirir. Melanosit sentezinin inhibisyonu in vivo immün depresyona yol açar (13).

P Maddesi, Somatostatin ve VIP : İmmunomodulasyonda rol oynarlar. Bu moleküllerin antikor ve lenfokin üretimini, mast hücresi ve bazofil degranülasyonunu, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu etkileyebildikleri ileri sürülmüştür(12).

LENFOKİN VE MONOKİNLERİN NÖRO-ENDOKRİN DOKUDAKİ ETKİLERİ

Son zamanlarda immün hücrelerden salınan bazı maddelerin nöroendokrin cevaplara sebep olduğu dikkati çekmiştir. Bu maddeler arasında en önemlileri, interferon ve interlökinlerdir.

İnterferon (IFN): İmmün hücrelerin sentezlediği kimyasal maddelerden hormonal fonksiyon gösterdiği tesbit edilen ilk üründür. IFN adrenal hücrelerin steroid üretiminde ACTH'inkine benzer artışa ve α -MSH gibi melanoma hücreleri tarafından melanosit sentezine sebep olur. Ayrıca opioid benzeri etkileri vardır.

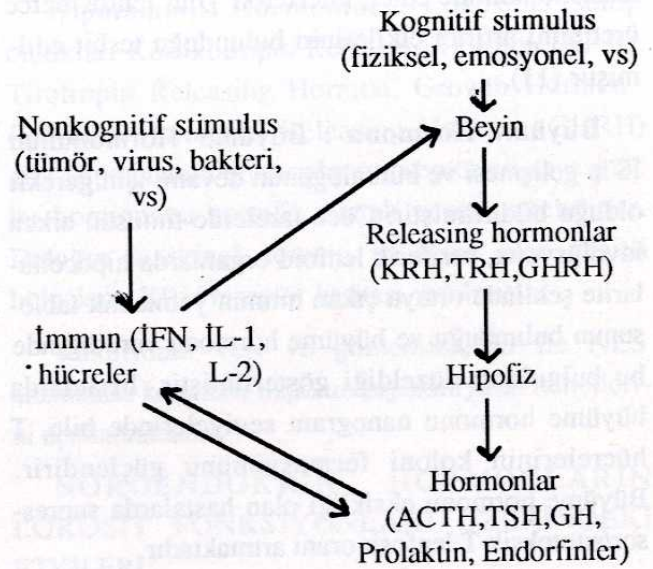
İnterlökinler : Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla lökositlerden salınan IL-1 ve IL-2'nin hipofizde POMC mRNA'sını ve böylece ACTH salgısını arttırdıkları gösterilmiştir (14,15). IL-1 ve IL-2 immün cevap esnasında hipofiz-adrenal aksını düzenlemede önemli rol oynayabilirler. Ayrıca bu maddelerin hipotalamik salgılatıcı hormonlara sinerjik etki gösterebildikleri de düşünülmektedir.

Diğer Lenfokin ve Monokinler : Mono-sitler tarafından salınan hepatosit stimulan faktörün (HSF) kortikotropin salgılatıcı aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. HSF üretimi ile glukokortikoidler arasında feed-back mekanizmasının bulunması mümkündür.

E.coli, Candida, Tetrahynema gibi infeksiyon ajanlarından salınan nöropeptid benzeri hormonların (nörotensin, insülin, somatostatin, ACTH, endorfin, kalsitonin gibi) immun ve nöroendokrin fonksiyonları değiştirerek mikroorganizmanın konakçıda yaşamasına yardımcı olduğu tahmin edilmektedir.

NES ile İS arasındaki etkileşme hakkında elde edilen bilgiler yeni bir kavramı ortaya çıkarmıştır: İmmun sistemin bir duyu organı gibi davranabildiği. Bu görüşe göre immun sistem, bakteri, virus, tümör ve antijenlerden gelen ve sinir sistemi tarafından tanınmayan (non-kognitif) stimulusları sezebilir. Bu çeşit stimulusların tanınması için, lenfokinler, monokinler ve hormonlar şeklinde bilgiye çevrilmesi ve nöroendokrin doku tarafından alınan bir mesaja dönüştürülmesi gerekir. Diğer yandan sinir sistemi tarafından tanınan stimuluslar, kimyasal sinyallere

çevrilip immun hücrelere nakledilerek fizyolojik değişikliklere yol açarlar (Şekil 1). Bu yüzden infeksiyon fizyopatolojisinin İS tarafından üretilen hormon miktarları ile ilgili olabileceğini söylemek mümkündür.



Şekil 1: İmmun Sistem: Altıncı Duyu
(Weigent, Carr, Blalock'tan) (6).

KAYNAKLAR

1. Terr AI, Dubey DP, Yunis EJ, Slavin RG, Haldman RH. Physiologic and enviromental influences on the immune system. In: Stites DP, Terr AI, eds. Basis and clinical immunology. 7 th ed. USA: Lange, 1991: 187-199.
2. Kruger TE, Smith KR, Harbour DV, Blalock JE. Thyrotropin: An endogenous regulator of the in vitro immune response. J Immunol 1989; 142: 744-747.
3. Renoux G. The cortex regulates the immune system and the activities of a T-cell specific immunopotentiator. Intern J Neuroscience 1990; 51: 225-226.
4. Khansari DN, Murgu AJ, Faith RE. Effects of stress on the immune system. Immunol Today 1990; 11: 170-175.
5. Weigent DA, Blalock JE. Interactions between the neuroendocrin and immune systems: common hormones and receptors. Immunol Rev 1987; 100: 79-108.
6. Weigent DA, Carr DJJ, Blalock JE. Bidirectional communication between the neuroendocrin and immune systems. Ann N Y Acad Sci 1989; 579: 17-27.
7. Best KL. Hormone and neuropeptide receptors on mononuclear leukocytes. Prog Allergy 1988; 43: 68-83.
8. Wybran J, Appelboom T, Famaey JP, Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephaline on normal human blood T lymphocytes. J Immunol 1979; 123: 1068-1070.
9. Besedovsky IIO, Sorkin E, Keller M, Müller J. Changes in blood hormone levels during immune response. Proc Soc Biol Med 1975; 150: 466-470.
10. Korneva EA, Shkhlinek EK. Neuroendocrine mechanisms underlying stress-induced changes in immune reactions. Intern J Neuroscience 1990; 51: 225-226.
11. Calabrese JR, Kling MA, Gold PW. Alterations in Immunocompetence During Stress, Bereavement, and Depression: Focus on Neuroendocrin Regulation. Am J Psychiatry 1987; 144: 1123-1134.
12. Bonneau S. Stress induced modulation. Ann N Y Acad Sci 1990; 594: 256-267.
13. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity: II. Melatonin enhances the antibody response via an opiateergic mechanism. Clin Exp Immunol 1987; 68: 384-391.
14. Brown SK, Smith LR, Blalock JE. Interleukin 1 and Interleukin 2 enhance proopiopiomelanocortin gene expression in pituitary cells. J Immunol 1987; 139: 3181-3183.
15. Pierpaoli W, Maestroni GJM. Neuroimmunomodulation: Some recent views and findings. Intern J Neuroscience 1988; 39: 165-175.