

CONEXIUNI FUNCȚIONALE NEUROENDOCRINOIMUNE

*Eugeniu DUDNIC, Natalia DUDNIC**Universitatea de Stat din Moldova*

Cooperarea interdisciplinară a determinat apariția psihoneuroimunologiei, sau a neuroimunomodulării, ca un nou domeniu de cercetare cu scopul strict de cercetare științifică a relației evazive dintre rațiune și corp. Ca urmare, s-a produs o acumulare rapidă de informații care se încadrează în limitele de psihiatrie, imunologie, neurologie și endocrinologie. În prezentul articol se examinează efectul stresului asupra sistemului endocrin și sistemului nervos central, precum și interacțiunea dintre aceste sisteme și răspunsul imun după expunerea la factorii de stres.

Cuvinte-cheie: stres, hormoni, imunitate, interleuchine, sistem nervos, neuroimunomodulare.

FUNCTIONAL LINKAGES NEUROENDOCRINOIMUNE

The interdisciplinary collaboration has established psychoneuroimmunology, or neuroimmunomodulation, as a new field of investigation with the goal of rigorous scientific research into the elusive mind-body connection. This has resulted in the rapid accumulation of information which falls across the boundary lines of psychiatry, immunology, neurosciences and endocrinology. This article examines the effects of stress on the endocrine and central nervous systems and the interactions between these systems and the immune response after exposure to stress signals.

Keywords: stress, hormones, immunity, interleukins, nervous system, neuroimmunomodulation.

Sistemele imunitar, nervos și endocrin sunt interconectate structural (anatomic) și funcțional, ceea ce a condus la conturarea unor noi domenii interdisciplinare, ca *neuroimunoendocrinologia*, *neuroimunomodularea* și *psihoneuroimunologia*. Sistemele enumerate au în comun capacitatea de răspuns la un număr de stimuli comuni (hormoni steroizi, citochine, neuropeptide), care furnizează baza moleculară a integrării bidirecționale.

Starea psihică influențează reactivitatea imunitară și intensitatea răspunsului inflamator al organismului. Există dovezi certe că anomalii neuroendocrine au rol important în inducerea disfuncțiilor imunitare, materializate, în primul rând, în manifestările autoimune. Pe de altă parte, vârsta, genul și alți factori genetici reglează interacțiunile imunoneuroendocrine [10].

Cele mai pregnante interacțiuni neuroendocrinoimunitare se produc în starea de stres. Stresul este definit ca o condiție dinamică în cursul căreia homeostazia normală (starea de echilibru a mediului intern) este perturbată sau periclitată. Starea de dezechilibru este indusă de factori de stres, fizici sau psihologici. Factorii de stres, fizici sau mentali, declanșează un răspuns complex adaptativ, denumit *răspunsul de stres sau de alarmă*, menit să contracareze efectele factorului de stres. Intensitatea răspunsului adaptativ este dependentă de vârstă, gen, starea hormonală și de alți factori genetici [5].

Stresul presupune, în primul rând, modificarea unor componente mentale și comportamentale. Crește brusc activitatea sistemului nervos central ce controlează starea de veghe, alerta, starea psihică, atenția, concentrarea atenției și este inhibată activitatea vegetativă care controlează hrănirea și reproducerea. În răspunsul la stres se produc modificări fizice ale sistemului circulator, care redirecționează nutrienții spre organele activate. O reactivitate prea mare sau prea mică la stres poate produce sau poate contribui indirect la manifestări patologice [3].

Răspunsul la factorii de stres este mediat de factorul (hormonul) de eliberare a corticotropinei (CRH), de *axa hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenală și de sistemul nervos simpatic*. CRH este produs în primul rând în hipotalamus, dar și în alte arii ale creierului și în sistemul nervos periferic și are următoarele funcții:

- controlează starea de veghe, starea psihică și integrează sistemele de răspuns la stres;
- activează axa hipofizo-corticosuprarenală, stimulând secreția ACTH și a corticosteroidilor;
- activează sistemul nervos simpatic, cu stimularea epinefrinei și norepinefrinei [11].

CRH este activatorul stării de alarmă, manifestată prin creșterea glicemiei, a ritmului cardiac, a tensiunii arteriale, dar inhibă funcția imunitară și răspunsul inflamator. Efectul activator al CRH asupra sistemului nervos simpatic este mediat de *locus ceruleus*, care își proiectează axonii în trunchiul cerebral și în hipotalamus, ceea ce contribuie direct la eliberarea mediatorilor simpatici (epinefrina și norepinefrina) în arii foarte largi ale SNC. Activarea sistemului nervos simpatic stimulează eliberarea CRH din neuronii nucleilor paraventriculari sub acțiunea impulsurilor cu originea în *locus ceruleus* [8].

Sistemul de răspuns la stres funcționează ca o buclă feedback pozitivă, bidirecțională. Activarea unui component al sistemului activează pe celălalt. Serotonina și acetilcolina activează răspunsul la factorii de stres, iar MSH (hormonul stimulator al melanocitelor) și acidul gama aminobutiric sunt inhibitori. Corticosteroidii sunt componentele majore ale sistemului de răspuns la stres și inhibă cele două componente majore ale răspunsului (secreția CRH și sistemul nervos vegetativ), dar și reactivitatea imunitară și răspunsul inflamator [9].

Răspunsul activator la stres influențează axa hipotalamo-hipofizară cu componentele ei: hipotalamus-hipofizo-tiroidă (HHT) și, respectiv, hipotalamo-hipofizo-gonadală (HHG). Chiar dacă stresul acut stimulează secreția hipofizară a hormonului de creștere, stresul cronic, prin intermediul CRH, stimulează secreția hipofizară a somatostatinei (inhibitor al creșterii). Somatostatina, a cărei secreție este stimulată de CRH, inhibă secreția de TSH, iar glucocorticoizii inhibă conversia tiroxinei, relativ inactivă, la triiodotiroxină. Aceste răspunsuri sunt adaptative și se corelează cu necesitatea limitării pierderii energiei [1].

Activarea răspunsului la stres inhibă axa HHG la mai multe niveluri. CRH inhibă sinteza factorului eliberator al hormonului luteinizant din nucleul arcuat hipotalamic, fie direct, fie prin intermediul corticosteroidilor. Corticosteroidii inhibă secreția hormonului luteinizant (LH) hipofizar și, concomitent, producția hormonilor gonadali: estrogeni, progesterona, testosteronul.

Hormonii tiroidieni și sexosteroizi influențează activitatea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale (HHC). Hipotiroidismul inhibă axa HHC. La organismele de sex feminin (șoarece, șobolan, om) axa HHC este mai activă decât la masculi, adică stresul induce un răspuns mai amplu, măsurabil prin nivelul mai înalt al corticosteroidilor. Ovarectomia diminuează eliberarea corticosteroidilor, iar orhiectomia mărește rata sintezei corticosteroidilor la stres [7].

Asemănarea dintre hormoni și imunoglobuline rezultă din similitudinea structurală și funcțională a celor două categorii de molecule: ambele conțin o regiune de legare la un receptor celular și o secvență cu rolul de a transmite semnale specifice la un sistem efector.

Există dovezi că moleculele CMH I, implicate în prezentarea antigenelor, au rol de receptor pentru insulină. Corticosteroidii reglează toate componentele răspunsului imunitar și inflamator, chiar și creșterea și diferențierea timocitelor. Nivelul corticosteroidilor crește într-un interval de ordinul minutelor, după expunerea la factorul de stres. Rolul lor este de a limita extensia răspunsului și a procesului inflamator. Amplitudinea lor prea mare poate să producă leziuni, inclusiv maladii autoimune [2].

Administrarea corticosteroidilor, la rozătoare, produce moartea apoptotică a limfocitelor timice. Limfocitele T mature (periferice) umane sunt rezistente la corticosteroizi, dar cele timice sunt sensibile. Creșterea nivelului plasmatic al corticosteroidilor, produsă de stres, induce apoptoza timocitelor. Corticosteroidii reglează dezvoltarea subpopulațiilor Th1 și Th2 de limfocite, inhibând sinteza citochinelor Th1 (IL-2, IFN γ).

Hormonii steroizi sexuali influențează maturarea și diferențierea timocitelor. Timusul suferă modificări profunde în timpul sarcinii, după gonadectomie sau după administrarea exogenă a hormonilor sexuali. După gonadectomie, masa timusului crește, iar administrarea hormonilor sexuali (estrogen, testosteron) are efecte inverse.

Răspunsul integrat neuro-imuno-endocrin este mediat nu doar de hormoni, ci și de interleuchine, cele mai cunoscute fiind IL-1 și IL-6. IL-1 activează axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, stimulând eliberarea ACTH hipofizar, iar sinteza ei este inhibată de glucocorticoizi. Endotoxinele stimulează producerea IL-1 în hipofiză și astfel secreția ACTH este reglată local, în hipofiză. IL-1 este sintetizată local, în arii discrete ale SNC (hipotalamus, hipocamp). Aceste arii reglează răspunsul la stres [6].

Indicații. Cercetări preliminare (experimentale pe animale) sugerează doar sfera de administrare a nanopetidului IL-1 β derivat: imunodeficit primare sau induse prin imunosupresie sau radioterapie [10]. IL-1 a fost administrată în experiment clinic necontrolat în unele cazuri de cancer în sfera urologică: renal, vezical, testicular. Au fost folosite injecții subcutanate. Dozele inițiale au fost de 1×10^4 U, crescătoare săptămânal până la 4×10^4 U. Terapia a fost bine tolerată, însă efectele clinice nu au fost urmărite. Terapia a fost inițiată pentru a cerceta existența unor modificări în activitatea LAK (lymphokine activated killer) în cultură de IL-2. IL-1 pare a avea proprietăți de stimulare a numărului de trombocite (în trombopeniile induse chimioterapic) [4].

Bibliografie:

1. DELVES, P.J., ROITT, I.M. *Encyclopedia of Immunology*, 1998, vol.1-4, sec. ed., Acad. Press.
2. MALE, D., CHAMPION, B., COOK, A. *Advanced Immunology*. J.B. Lippincot Company, 1987.

3. MARUMO, K., Enhancement of lymphokine activated killer activity induction in vivo by interleukin-1 administered in patients with urological malignancies. In: *J. Immunotherapy*, 1992, no.11, p.191-197.
4. ROITT, I.M. *Essential Immunology*. Ninth edition, 1997, Blackwell Science.
5. SAMTER, M., TALMAGE, D.W., FRANK, M.M., AUSTEN, K.F., CLAMAN, H.N. *Immunological diseases*, vol.I, II. Fourth ed. Boston, Toronto.
6. SERHAN, C.N., WARD, P.A. *Molecular and Cellular basis of Inflammation*. Humana Press, 1999.
7. SHEEHAN, C. *Clinical Immunology. Principles and Laboratory Diagnosis*. Sec. edition. Lippincot, Philadelphia, New York, 1997.
8. TAGHABUE, A. Synthetic peptides of interleukin-1: towards a dissociation of functions. In: *Ital. J. Med.*, 1998, no.4, p.39-41.
9. WEIR, D.M., STEWART, J. *Immunology*. Seventh edition. Longman Group, UK, 1993.
10. ZARNEA, G. *Tratat de Microbiologie. Vol.IV. Immunobiologie*. București: Editura Academiei Române, 1990.
11. ZARNEA, G., MIHĂESCU, Gr. *Imunologie*. Editura Universității București, 1995.

Prezentat la 17.03.2014