

Il Sistema Immunitario come Organo Sensoriale

J. Edwin Blalock - Dipartimento di Microbiologia,
Università del Texas, Branca Medica, Galveston, TX 77550.

(The Journal of Immunology, Vol.132 N.3 Marzo 1984)

Questo saggio viene presentato da Blalock per comunicare tre ragionamenti circa le interazioni tra il sistema immunitario, quello endocrino e quello nervoso centrale:

1. C'è una ragione logica biochimica per le interazioni tra il sistema immunitario e quello neuro-endocrino;
2. il sistema immunitario può funzionare come un organo di senso;
3. nel futuro, potrà essere difficile distinguere i recettori ed i segnali che questi sistemi usano per la comunicazione all'interno e tra l'uno e l'altro. A causa del poco spazio, questa non è una rassegna esauriente, ma solo un'opinione.

La neuro-immuno-endocrinologia non è un campo nuovo. Infatti, essa ebbe inizio con il primo riconoscimento che il sistema neuro-endocrino può influenzare le funzioni immunitarie. Già da molti anni è noto che ci sono terminazioni nervose nei vari organi e tessuti del sistema immunitario. Questo include l'innervazione della ghiandola del timo, del midollo osseo, della milza e dei linfonodi. Così, in senso anatomico, esiste un ambiente appropriato per la regolazione neurale diretta del sistema immunitario. L'esistenza di tale regolazione è stata dimostrata facendo notare che determinati danni neurali hanno profondi effetti sul numero e sulla funzione delle cellule del midollo osseo e delle cellule linfatiche del timo e della milza. Inoltre, la stimolazione dei nervi periferici o del cervello può avere effetti sulle risposte immunitarie. Questi tipi di risposte probabilmente contrastano con le interessanti scoperte che i condizionamenti "classici" possono alterare le funzioni immunitarie (Ader, R. ed. 1981. Psychoneuroimmunology. Academic Press).

Che il sistema di cui sopra non sia uni-direzionale lo si deduce dall'osservazione che una stimolazione antigenica può causare un aumento del tasso di attivazione dei neuroni nell'ipotalamo. Anche altri componenti del sistema neuro-endocrino producono effetti intensi sulle funzioni immunitarie. Per esempio, gli animali con funzione ipofisaria depressa presentano un indebolimento marcato nell'immunità cellula-mediata. Una ragione primaria di questo difetto sembra essere il bisogno di ormoni della crescita (GH) per conservare i tessuti linfatici. In assenza di questi ormoni, si verifica un'atrofia del timo e dei tessuti linfatici secondari. Al contrario, GH può ripristinare l'immunità cellula-mediata negli animali con funzione ipofisaria depressa. A questo punto, ci si domanda quali siano le ragioni biochimiche per le relazioni reciproche già menzionate tra il sistema immunitario e quello neuro-endocrino. Questa sembra essere la questione futura più stimolante per la neuro-immuno-endocrinologia.

L'approccio dell'autore a questa questione ha seguito tre strade:

1. Le linfochine e gli ormoni peptidici neuro-endocrini hanno funzioni comuni?
2. Le cellule del sistema immunitario e neuro-endocrino hanno recettori comuni per i segnali dei peptidi?
3. Ci sono ormoni peptidici che sono in comune con il sistema immunitario e quello neuro-endocrino?

Nell'articolo si sostiene che la dimostrazione dei segnali peptidici, dei recettori e delle funzioni comuni fornirebbe un logico fondamento biochimico per le interazioni tra il sistema immunitario e quello neuro-endocrino.

Una prima idea che gli ormoni e le linfochine potessero agire con meccanismi simili è nata quando si è dimostrato che sia l'attività delle linfochine (interferone, IFN), sia quella degli ormoni potesse essere trasferita a cellule prive di recettori, probabilmente per mezzo del trasferimento di secondi messaggeri attraverso le gap junction. Per testare l'esistenza di un meccanismo di azione comune, l'autore ha cercato di stabilire se l'IFN su cellule ormone-sensibili di particolari specie avrebbe provocato un effetto simile all'ormone. All'inizio, si è dimostrato che l'IFN Alfa/Beta di topo causa un aumento simile all'effetto della noradrenalina nella frequenza del battito nelle cellule miocardiche di topo.

Poiché molte cellule nucleate sono sensibili all'IFN e presumibilmente hanno recettori IFN, noi abbiamo ipotizzato che l'IFN potrebbe suscitare molte altre risposte ormonali. Questo sembra essere il caso, e ci sono un gran numero di esempi. L'IFN può causare un aumento corticotropina (ACTH)-simile nella produzione di steroidi da parte delle cellule del surrene. L'IFN determina anche un'induzione di tipo ACTH e Alfa-melanocita-ormone stimolante (MSH) -simile della sintesi di melanina, da parte di cellule di melanoma. Similmente ad un ormone tiroide-stimolante, l'IFN può causare una captazione di iodio da parte delle cellule tiroidee. L'IFN è endorfina-simile nella sua capacità di eccitare i neuroni e di legare i recettori degli oppiacei, ed è glucagone-simile nella sua attività antagonista verso l'azione dell'insulina. Così, sembrano esserci pochi dubbi che una linfochina (IFN) possa funzionare come un ormone. Inoltre, è convinzione dell'autore che, in futuro, si dimostrerà che molte altre linfochine hanno tipiche funzioni ormonali. Indubbiamente, l'osservazione che l'interleuchina 1 è probabilmente un pirogeno endogeno sembra esserne un esempio (Oppenheim, J. J., and I. Gery. 1982. Interleukin 1 is more than an interleukin. *Immunol. Today* 3:113)

L'azione ormonale delle linfochine ci porta a chiederci se gli ormoni peptidici neuro-endocrini possano funzionare come linfochine. Come è stato accennato prima, delle fonti primarie di questi ormoni, l'ipotalamo e la ghiandola ipofisaria, possono influenzare fortemente le funzioni immunitarie. Queste scoperte implicano un ruolo funzionale per gli ormoni neuro-endocrini nel sistema immunitario. Prove dirette in vitro a supporto di quest'ipotesi ora si stanno facendo strada rapidamente. L'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'endorfina alfa, e l'encefalina hanno bloccato in vitro la produzione di anticorpi, e si è dimostrato che i linfociti usati in questi studi presentano recettori ad alta affinità per l'ACTH e per gli oppiacei. Fatto interessante, l'inibizione mediata dall'ACTH della produzione di anticorpi era meccanicisticamente simile a quella osservata usando IFN. A tutt'oggi, non sappiamo se, come l'IFN, l'immunosoppressione ACTH implica un altro fattore indotto di soppressione. Anche le funzioni dei linfociti T possono venire alterate dagli ormoni neuro-endocrini. In un sistema in assenza di siero, l'insulina, ma non il GH, ha consentito la produzione di una risposta mista linfocito-blastogenica. Comunque, l'aggiunta di GH per i primi due giorni di coltura ha determinato la produzione di cellule T cito-tossiche. Di rilevanza per questo studio è l'osservazione che i timociti, come i linfociti, hanno recettori di superficie per il GH.

Si è anche dimostrato che gli ormoni peptidici neuro-endocrini funzionano come linfochine per quanto riguarda la regolazione della produzione di altre linfochine. È stato osservato che l'arginina vasopressina e l'ossitocina sostituiscono l'interleuchina 2, che è un requisito per la produzione di IFN-gamma, mentre ACTH blocca la produzione di IFN-gamma. Così, a seconda del tipo di ormone, sia la regolazione positiva che quella negativa della produzione di linfochine sono dimostrabili. Una segnalazione positiva è stata osservata anche in altri esperimenti sulla funzione dei linfociti. È stato dimostrato che le Beta-endorfine e le encefaline aumentano rispettivamente la

mitogenesi delle cellule T e la formazione delle rosette di cellule T. E' interessante notare che, sebbene ci sia una prova indiretta dell'esistenza di un recettore oppiaceo-simile sui linfociti T, l'effetto della Beta-endorfina sulla mitogenesi della cellula T sembrava essere mediato da un recettore linfocitario che è specifico per l'estremità carbossilica della Beta-endorfina. Tale recettore non è il classico recettore oppiaceo, perché questi recettori legano le endorfine attraverso le loro estremità amminiche.

Questo contrasta con l'inibizione della produzione di anticorpi da parte delle Alfa-endorfine; tale produzione è stata mediata da un recettore oppiaceo-simile. Inoltre, è affascinante che sebbene l'Alfa-endorfina rappresenti il primo dei sedici residui aminoacidi della Beta-endorfina, l'Alfa-endorfina non è in grado di aumentare la mitogenesi delle cellule T e la Beta-endorfina non inibisce la produzione di anticorpi. In più, queste due risposte linfocitarie sono state probabilmente mediate attraverso le estremità opposte di due ormoni peptidici strettamente correlati. Tali scoperte indicano fortemente delle interrelazioni molto differenziate tra l'ormone peptidico e le cellule del sistema nervoso. Si può anche osservare la differenza tra questi due ormoni strettamente in relazione nel sistema centrale nervoso; essa dà luogo a diverse risposte funzionali. Sulla base di questi studi, sembrano esserci diverse prove che gli ormoni peptidici neuro-endocrini possono funzionare come linfocine. Ulteriori studi dovrebbero cercare di delineare la gamma dei recettori ormonali linfocita-associati, la popolazione delle cellule su cui essi si trovano, e le funzioni che controllano.

La capacità degli ormoni peptidici neuro-endocrini di funzionare come linfocine, e quella delle linfocine di causare risposte ormonali, fa nascere l'interessante possibilità che i sistemi neuro-endocrino e immunitario siano in grado di condividere segnali peptidici che hanno strutture comuni. Questo sembra essere il caso, perché si è scoperto che i linfociti producono ACTH e peptidi endorfina-simili in modo coordinato con l'IFN-Alfa. Il peptide linfocita-derivato ACTH-simile e l'ACTH ipofisario condividono un numero di caratteristiche che suggeriscono che essi sono peptidi molto simili, se non identici. Queste caratteristiche comuni sono l'antigenicità, l'attività biologica, il peso molecolare, ed altre proprietà fisico-chimiche. E' interessante che i linfociti producano sia ACTH, che peptidi endorfina-simili, perché i due simili peptidi ipofisari vengono prodotti in modo coordinato per scissione da un precursore comune, denominato pro-opiomelanocortina. Inoltre, la produzione di ACTH, sia da parte dell'ipofisi che da parte dei linfociti, è sotto controllo a feedback negativo ad opera degli ormoni glucocorticoidi.

Per determinare il numero di peptidi che possono essere comuni al sistema immunitario e a quello neuro-endocrino, si è cominciato a studiare i linfociti con l'immunofluorescenza per la produzione di altri ormoni neuro-endocrini in risposta a vari stimoli immunitari. Sebbene questi studi siano ancora agli esordi, sembra che si stia evolvendo un modello interessante. Un mitogeno per la cellula T (l'enterotossina stafilococchica A, SEA) è risultata essere in grado di stimolare i linfociti umani a produrre l'ormone tiroide-stimolante (tirotropina o TSH) immunoreattivo mentre una reazione linfocitaria mista (MLR) ha generato la produzione della gonadotropina corionica umana (hCG) immunoreattiva (D. McMenamin, E. M. Smith, e J. E. Blalock, risultati non pubblicati). La stimolazione selettiva degli ormoni immunoreattivi TSH, hCG, ACTH, e delle endorfine, per mezzo di SEA, MLR, e per mezzo di virus, implica che il sistema immunitario possa assolvere ad una funzione sensoriale (Tavola. 1).

TABELLA 1

Lo stimolo determina il quadro della produzione da parte dei linfociti umani di ormoni immunoreattivi

	Ormone immunoreattivo ^a					
	ACTH	γ-En-dorfine	TSH	hCG	FSH	LH
Virus della malattia di Newcastle	+	+	-	-	-	-
Enterotossina A dello Stafilococco	-	-	+	?	-	-
Reazione linfocitaria non specifica	-	-	-	+ ^b	-	-

(1) Per dettagli delle procedure di dosaggio vedere:

- Blalock, J. E., and E. M. Smith. 1980. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone.
- Smith, E. M., and J. E. Blalock. 1981. Human lymphocyte production of ACTH and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:7530.
- Blalock. 1983. Human lymphocyte production of immunoreactive thyrotropin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:6010.

(2) Osservazioni non pubblicate.

Vari stimoli (virus, batteri, tumori, antigeni, ecc.) susciterebbero cambiamenti omeostatici differenti nell'ospite. Il cambiamento dipenderebbe da quale ormone è stato secreto dai linfociti. Il risultato finale di questo sistema consisterebbe in vari pattern di risposte fisiologiche che sono determinate da un particolare stato di malattia.

E' stato compiuto un esperimento in vivo con lo scopo di stabilire se le cellule del sistema immunitario possano svolgere un ruolo sensoriale, inviando segnali al sistema neuro-endocrino in risposta a stimoli non-cognitivi, come le infezioni, attraverso i già menzionati peptidi linfocita-derivati. Tipicamente, le risposte allo stress sono mediate dall'asse ipofisi-surrene, ed in parte, derivano dall'aumento mediato dall'ACTH ipofisario dei livelli di ormoni steroidei. Le nostre scoperte sull'induzione da virus di un peptide linfocita-derivato ACTH-simile suggerisce che sotto determinati stimoli linfocitari, la ghiandola ipofisaria non dovrebbe essere richiesta per una risposta allo stress ACTH-mediata. Questo concetto è stato testato valutando se dei topi infetti da virus e ipofisiectomizzati (senza ipofisi) avrebbero presentato un aumento dell'attività ACTH-simile mostrando così un'elevata concentrazione di corticosterone. Infatti, l'infezione con virus della malattia di Newcastle in topi ipofisiectomizzati ha causato un aumento tempo-dipendente di corticosterone, e ACTH immunoreattivo è stato individuato nella milza di questi animali.

Fatto interessante, come per la ghiandola ipofisaria, la produzione di ACTH era controllata da feedback negativo mediato dai corticosteroidi. Queste scoperte suggeriscono decisamente l'esistenza di una asse linfo-surrenalico in cui i linfociti hanno una funzione sensoriale per stimoli come i virus: le informazioni vengono trasmesse alle ghiandole surrenali attraverso l'ACTH linfocita-

derivato. Un secondo sistema che suggerisce che il sistema immunitario possa avere funzione sensoriale è rappresentato dalla produzione di endorfine durante l'infezione con endotossina. Le endorfine sembrano coinvolte nell'endotossiemia, dato che il naloxone antagonista degli oppiacei altera una quantità di cambiamenti fisiologici indotti da lipopolisaccaridi (LPS) batterici e che le endorfine sono elevate dopo una somministrazione di LPS. Le nostre scoperte sulla produzione linfocitaria virus-indotta di sostanze endorfina-simili solleva una questione circa le fonti di endorfine in vivo dopo la somministrazione di LPS, specialmente perché l'LPS può esercitare numerosi effetti sui linfociti. I linfociti come possibile fonte di endorfine-indotte sembrano essere una chiara possibilità, perché la soppressione dei linfociti, come con naloxone, riduce la risposta cardiopolmonare all'LPS. Senza dubbio, è stata recentemente dimostrata in vivo l'esistenza di più di un pool di endorfine.

Un'indicazione finale della capacità di stimolare il sistema neuro-endocrino da parte del sistema immunitario è la dimostrazione dei cambiamenti elettrici nell'ipotalamo dopo la stimolazione con un antigene. Come i linfociti possano stimolare l'ipotalamo o il cervello non si sa ancora. Forse, poiché le endorfine possono stimolare i neuroni e agire da neurotrasmettitori, le endorfine linfocita-derivate potrebbero esserne responsabili.

Considerando le scoperte già menzionate, un fondamento logico biochimico per la capacità di interrelazione tra il sistema immunitario e quello neuro-endocrino sembra evidente. Entrambi i sistemi sembrano condividere un set simile di segnali peptidici (ormoni) e di recettori. Ciò rende possibile una facile comunicazione all'interno e tra i due sistemi. È opinione dell'autore che un aspetto importante di questa comunanza di segnali e di recettori è che il sistema immunitario abbia una funzione sensoriale. Esso possiede recettori e percepisce stimoli non-cognitivi (batteri, virus, antigeni, ecc.) che non sono riconosciuti dal sistema nervoso centrale. Queste informazioni sono poi comunicate al sistema neuro-endocrino da ormoni linfocita-derivati e ne deriva un cambiamento fisiologico. Al contrario, il riconoscimento da parte del sistema nervoso centrale di stimoli cognitivi dà luogo a informazioni ormonali simili che vengono trasmesse a, e riconosciute da, recettori ormonali presenti sui linfociti, e questo produce un cambiamento immunologico. Così i due sistemi in realtà rappresentano un circuito totalmente integrato.

Sembra probabile che la funzione sensoriale del sistema immunitario possa mimare il sistema neuro-endocrino riguardo a un dato stimolo che attiva un particolare set di ormoni, e così una risposta fisiologica. Se si prova che è questo il caso, allora la pato-fisiologia che è associata ad un particolare agente infettivo, ad un antigene, o ad un tumore, potrebbe essere messa in relazione con un particolare ormone o con un set di ormoni che vengono secreti dal sistema immunitario. Per esempio, l'ACTH linfocita-derivato può essere responsabile del ben noto aumento dei livelli dei corticosteroidi circolanti osservato durante le infezioni virali e batteriche. Una comprensione accurata di quest'insieme di circuiti richiederà la conoscenza del numero di ormoni differenti che sono secreti dal sistema immunitario e degli stimoli attraverso cui la loro produzione viene sollecitata. Il TSH linfocita-derivato, l'hCG, l'ACTH e le sostanze endorfina-simili sono probabilmente solo l'inizio.

Di contro, agli ormoni neuro-endocrini sempre più numerose funzioni di linfocine e recettori linfocitari possono essere assegnate. In senso pratico, ciò potrebbe portare a usare questi ormoni come linfocine per le colture a lungo termine, come anche per la differenziazione dei linfociti. In senso teorico, ciò potrebbe condurre a una conoscenza migliore, in vivo, del controllo delle funzioni immunitarie esercitato dal sistema neuro-endocrino. Così, la sensazione del ricercatore è che, in futuro, sarà difficile distinguere i recettori e i segnali che vengono usati all'interno e tra il sistema immunitario e quello endocrino. In una serie di esperimenti che provano questa previsione, è stato scoperto, e si sta definendo il rilascio di un peptide ipofisario in termini di attività da linfocina

(soppressione della produzione di anticorpi) ed è stato successivamente trovato una sostanza simile nella milza (L. D. Dion, E. M. Smith e J. E. Blalock, osservazioni non pubblicate). Infine, si spera che un'ulteriore conoscenza dell'insieme dei circuiti immunitario e neuro-endocrino fornirà nuove intuizioni circa le disfunzioni neuro-endocrine e fisiologiche, come anche riguardo alla patofisiologia delle malattie infettive e tumorali. Tale conoscenza potrebbe suggerire numerosi nuovi approcci diagnostici, di profilassi e terapeutici per quanto riguarda le malattie umane.



Abbreviazioni usate in questo lavoro:

- GH, ormone della crescita;
- IFN, interferone;
- MSH, ormone Alfa -melanocita-stimolante;
- ACTH, ormone adrenocorticotropo;
- SEA, enterotossina stafilococcica A;
- TSH, tiotropina;
- hCG, gonadotropina corionica umana.