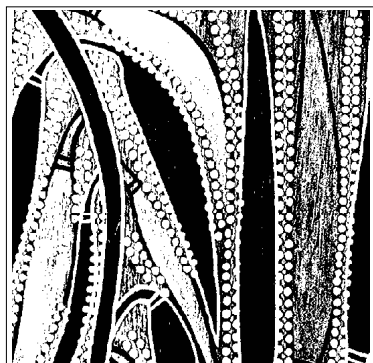


Caleidoscopio

Italiano



Raffaella Buzzetti
Maria Gisella Cavallo
Claudio Giovannini

Citochine ed ormoni

Interazioni tra sistema endocrino

e sistema immunitario

*Istituto di Clinica Medica II
Policlinico Umberto I
Università di Roma "La Sapienza"*

90

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

 **MEDICAL**
SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1994

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Endocrinologia, di Patologia Clinica o di particolare interesse in altri campi della Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall' *International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile in base alla loro esperienza e competenza. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, purché redatte secondo le regole editoriali e conformi allo spirito della Rivista.

TESTO. In considerazione del carattere didattico, la monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati, è opportuno evitare di riportare contrastanti o solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte, in rapporto anche al numero di tabelle e figure. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio. Tutte le pagine del testo devono essere scritte a spaziatura 2, con sufficienti margini e numerate consecutivamente.

TABELLE E LE FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di comparsa nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Si consiglia la realizzazione di disegni e figure con una larghezza non superiore ai 9 cm. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le illustrazioni. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, l'eventuale Clinica o Istituto di lavoro, l'indirizzo compreso il numero di telefono e fax.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2) Jeffcoat S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati europee e statunitensi (per esempio: Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo archiviata su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

E' inoltre necessario accompagnare il lavoro da copie di ogni permesso di riprodurre materiale pubblicato o di usare illustrazioni che possono far riconoscere soggetti umani.

Il dattiloscritto originale, le figure e le tabelle devono essere spedite al Direttore Responsabile in duplice copia. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cento copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari**

Editoriale

Numerosi risultati sperimentali testimoniano le profonde interazioni che esistono tra sistema nervoso centrale, sistema endocrino e sistema immune.

Tra questi basti citare gli esperimenti effettuati sugli animali nei quali vengono descritti gli effetti della stimolazione o della inibizione del sistema nervoso centrale sul sistema immune, gli effetti degli agenti stressanti sulla risposta immune e sulla crescita dei tumori.

Il legame tra sistema immune sistema endocrino e sistema nervoso comprende sicuramente ed è mediato dai glicocorticoidi secreti dalle ghiandole surrenaliche, le catecolamine ed i neuropeptidi secreti dalle terminazioni simpatiche e dalla midollare del surrene, alcuni ormoni ipofisari e gonadici ed i polipeptidi prodotti dal sistema immune.

Gli effetti dei glicocorticoidi non vanno intesi, come erroneamente a volte viene fatto, esclusivamente come immunosoppressivi e d'altra parte la loro sola azione non è sufficiente per spiegare gli effetti dello stress.

E' nata così, a coronamento di questa attività di ricerca, la neuroimmunoendocrinologia, che studia queste interazioni, e questo volume vuol rappresentare un momento di sintesi e riflessione, un punto di riferimento per le rapide conoscenze accumulate.

L'impostazione del lavoro è, e non poteva essere altrimenti, didattica. D'altra parte la bibliografia ricca ed aggiornata potrà aiutare per ulteriori approfondimenti.

Gli Autori di questa monografia ritengo abbiano portato a termine un buon lavoro di sintesi.

Il Prof. Claudio Giovannini, laureato presso l'Università "La Sapienza" di Roma, specializzato in Cardiologia, ha conseguito la libera docenza in Endocrinologia. E' stato Professore Associato di Neuroendocrinologia ed attualmente di Endocrinologia.

E' inoltre Primario del Servizio Speciale per l'Obesità. E' autore di circa 200 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali e nazionali, ha preso parte, con relazioni e comunicazioni a vari congressi nazionali ed internazionali di Endocrinologia, Neuroendocrinologia, Medicina Interna, Cardiologia, Diabetologia, Obesità e Reumatologia.

La dottoressa Raffaella Buzzetti, laureatasi presso l'Università "La Sapienza" di Roma è specializzata in Endocrinologia ed in Genetica Medica. Attualmente è assistente del Servizio Speciale per l'Obesità dell'Istituto di II Clinica Medica, Università "La Sapienza". Borsista dell'Accademia dei Lincei presso il Department of Chemical Endocrinology del St. Bartholomew's Hospital di Londra ha poi proseguito le sue indagini con una borsa di studio del Ministero della Pubblica Istruzione, compiendo originali osservazioni sulle funzioni endocrine delle cellule del sistema immunocompetente con particolare riguardo alla produzione di peptidi con funzione immunoregolatoria.

Ha preso parte con relazioni e comunicazioni a vari congressi nazionali ed internazionali di Endocrinologia e Diabetologia. E' autrice di circa ottanta lavori scientifici su riviste nazionali ed internazionali. Attualmente svolge attività di Ricerca in collaborazione con il CNR, nell'ambito di un progetto sulla genetica della malattie multifattoriali in particolare del Diabete di tipo 1.

La dottoressa Maria Gisella Cavallo, si è laureata presso l'Università "La Sapienza" di Roma e specializzata in Endocrinologia presso la stessa Università. Attualmente svolge il Dottorato di Ricerca in Scienze Endocrinologiche e Metaboliche. Borsista dell'Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti presso il National Institute for Biological Standards and Control di Londra ha poi proseguito le sue indagini con una borsa di studio del Consiglio Nazionale delle Ricerche ed in seguito come borsista della Juvenile Diabetes Foundation USA, compiendo originali ricerche sulla immunopatogenesi del Diabete Insulinodipendente ed in particolare sul ruolo delle citochine nel processo immunoinfiammatorio che caratterizza questa malattia. Ha preso parte con relazioni e comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali di Endocrinologia, Diabetologia ed Immunologia. E' autrice di numerosi lavori scientifici su riviste nazionali ed internazionali. Attualmente svolge attività di Ricerca presso la II Clinica Medica, Università "La Sapienza" nell'ambito di un progetto sulla Patogenesi ed Immunoterapia del Diabete di tipo 1.

Sergio Rassu

Introduzione

Studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di molteplici interazioni tra sistema nervoso, sistema endocrino e sistema immunitario, finalizzate ad una migliore risposta, ad un migliore adattamento dell'organismo a varie condizioni sia fisiologiche che patologiche. Tali sistemi comunicano l'un l'altro utilizzando ognuno i suoi mediatori, ad ogni modificazione del proprio equilibrio omeostatico il sistema neuroendocrino invia messaggi, sotto forma di mediatori ormonali, al sistema immunitario e quest'ultimo segnala al sistema neuroendocrino, tramite le citochine, ogni informazione derivante da stimoli "non cognitivi", ovvero stimoli non riconosciuti dal sistema nervoso centrale. Questa integrazione appare oggi rafforzata dalla dimostrazione che numerosi peptidi di regolazione ed i loro recettori, ritenuti esclusivo appannaggio o del sistema neuroendocrino o del sistema immunitario, sono invece espressi da entrambe queste entità (11, 46, 83, 97).

Da tali interessantissimi rilievi è nata una nuova disciplina scientifica: la Neuroimmunoendocrinologia che ha come finalità lo studio delle influenze neuroendocrine sulla funzione delle cellule immunocompetenti ed il modo in cui queste cellule ed i loro prodotti possono influenzare la funzione nervosa e l'attività endocrina.

Le implicazioni in campo fisiopatologico dell'esistenza di tale circuito integrato sono numerose. La presenza infatti di comunicazioni bidirezionali può spiegare la risposta dell'ipofisi (70, 74) e delle ghiandole surrenali alle infezioni ed alle infiammazioni come anche le alterazioni degli assi ipofisi - tiroide (45, 68) ed ipofisi - gonadi (79, 1) presenti in pazienti con patologie "non-endocrine"; può spiegare inoltre il perchè lo stress o particolari stati emotivi (tramite variazioni ormonali) sono in grado di modificare la capacità di un individuo a rispondere alle infezioni o ai tumori ed influenzare il decorso delle malattie (25, 35).

Sebbene ogni schematismo, allontanandosi dalla visione di insieme, possa apparire riduttivo, è utile, per motivi di chiarezza, considerare separatamente quattro aspetti fondamentali della Neuroimmunoendocrinologia e precisamente: 1) l'azione svolta dagli ormoni sul sistema immunitario; 2) gli effetti esercitati da linfocine e monochine sugli assi endocrini; 3) la produzione di ormoni, in particolare di quelli derivati dalla Pro-opiomelanocortina (POMC) (ACTH, endorfina) da parte di cellule del sistema immunitario; 4) la produzione di citochine da parte di cellule endocrine.

Tale suddivisione è puramente didattica poichè l'integrazione nasce proprio dalla coesistenza e contemporanea attività dei tre sistemi (nervoso, endocrino ed immunitario).

Effetti esercitati dagli ormoni sulle funzioni immunitarie e sulla produzione ed attività delle citochine

Il sistema endocrino è in grado di modulare l'attività immunitaria in diversi modi. Numerosi ormoni esercitano, infatti, effetti diretti o indiretti sulla funzione immunitaria (tabella 1, 2, 3).

Effetti dei peptidi derivati dalla Pro-opiomelanocortina sul sistema immunitario

Numerosi studi hanno dimostrato che i peptidi derivati dalla POMC sono in grado di influenzare la risposta immunitaria. Tali studi sono iniziati quando Wybran e coll. hanno rilevato la presenza di recettori per la morfina e la met-enkefalina su linfociti T in maniera indiretta, ovvero tramite la dimostrazione che i due ormoni erano in grado di influenzare la formazione di rosette T quando aggiunti in vitro al mezzo di incubazione (100).

Più recentemente la presenza di recettori per ACTH, endorfine ed encefaline è stata dimostrata sui linfociti umani tramite studi di "radio receptor binding" (33, 36, 81).

La dimostrazione della presenza di specifici recettori per ACTH ed endorfine su linfociti ha suscitato interrogativi circa il ruolo svolto da tali peptidi nella regolazione della risposta immunitaria, in altre parole ci si è chiesti se la presenza di recettori linfocitari per tali peptidi fosse il presupposto per una loro azione immunomodulatoria.

Dagli esperimenti effettuati in vitro appare evidente che ACTH ed endorfine risultano modulare alcuni dei più importanti parametri immunologici: 1) produzione di anticorpi da parte dei linfociti B; 2) mitogenesi dei linfociti T; 3) attività delle cellule "Natural Killer" (NK).

I differenti peptidi sembrano svolgere effetti diversi, ad esempio, mentre l'ACTH e l'alfa-endorfina appaiono sopprimere la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B, la beta-endorfina non sembra svolgere alcun effetto a tal riguardo (36). Inoltre l'azione dei peptidi risulta essere dipendente dalla dose utilizzata e dalla specie animale

ORMONI	FUNZIONE IMMUNITARIA STIMOLATA
- CRF	proliferazione ed attivazione di linfociti e monociti, secrezione di IL-1
- GH	crescita del timo, proliferazione linfociti T, attività NK, produzione di IL-2
- PRL	proliferazione linfociti T, sintesi di IgG
- BETA-ENDORFINA	attività NK
- TRH	sintesi di IgG
- LH	produzione di citochine
- ESTROGENI	Proliferazione e secrezione linfocitaria

Tabella 1. Azione stimolatoria esercitata dagli ormoni sulla funzione immunitaria.

ORMONI	FUNZIONE IMMUNITARIA INIBITA
- ACTH	attivazione dei macrofagi, sintesi di IgG e gamma-interferone, produzione anticorpale
- SOMATOSTATINA	proliferazione dei linfociti T, infiammazione
- ALFA-ENDORFINA	sintesi di IgG, proliferazione dei linfociti T, infiammazione
- ANDROGENI	produzione di IL-2, proliferazione dei linfociti T

Tabella 2. Azione inibitoria esercitata dagli ormoni sulla funzione immunitaria.

considerata, infatti dosi fisiologiche di beta-endorfina stimolano la proliferazione di splenociti di topo (30), mentre dosi farmacologiche dello stesso peptide inibiscono la proliferazione dei linfociti umani (33). In entrambi gli studi il naloxone (un antagonista dei recettori oppioidi) non è risultato in grado di prevenire gli effetti della beta-endorfina, suggerendo che il legame del peptide si verifica attraverso recettori non-oppioidi o attraverso recettori non sensibili al naloxone

Ghiandole surrenali	Glucocorticoidi, Androgeni
Ovaio	Estrogeni, Progesterone
Testicolo	Testosterone, DHT
Ipotalamo	CRF, GNRH
Ipofisi	GH, PRL, ACTH, LH, FSH, TSH
Epifisi	MSH
Tiroide	Ormoni Tiroidei, Calcitonina
Timo	Ormoni Timici

Tabella 3. Ghiandole endocrine coinvolte nel controllo della risposta immunitaria.

(53). D'altra parte l'effetto di stimolo esercitato dalla beta-endorfina e dalla met-enkefalina sulla attività delle cellule NK è invece resa reversibile dall'utilizzazione del naloxone, il che indica la presenza di classici recettori oppioidi sulle cellule NK (51, 26, 48).

Gli studi effettuati in vitro suggeriscono l'esistenza di un'attività regolatoria svolta dai peptidi derivati dalla POMC sulla risposta immunitaria, tuttavia resta completamente da stabilire l'esatto ruolo esercitato in vivo.

Alcuni esperimenti sono stati effettuati anche in vivo, ma per il momento i risultati appaiono essere contraddittori. Shavit e coll. (77) hanno dimostrato che ratti sottoposti a "foot shock" presentano una diminuzione dell'attività NK da imputare verosimilmente all'attivazione del sistema oppioide, poichè tale diminuzione si dimostra completamente reversibile con naltrexone, antagonista dei recettori oppioidi.

Differentemente Plotnikoff e coll. (64) hanno dimostrato che la sopravvivenza di topi infettati con la linea cellulare tumorale L210 risulta aumentata dalla somministrazione di met-enkefalina e beta-endorfina, implicando un'attivazione delle cellule NK. Inoltre è stato dimostrato che nell'uomo l'infusione di met-enkefalina (10 µg/kg) induce un incremento del numero dei linfociti helper, un effetto utilizzato per migliorare la risposta immunitaria nei pazienti con AIDS (65).

In conclusione al momento attuale degli studi ciò che sembra definitivamente provato è il ruolo di modulazione svolto dagli ormoni derivati dalla POMC sulle cellule immunocompetenti; la reale portata in vivo deve, tuttavia, essere ancora completamente stabilita.

Effetti degli ormoni ipotalamo-ipofisari sulla funzione immunitaria

Numerosi studi effettuati in questi ultimi anni hanno documentato l'esistenza di effetti di modulazione della funzione immunitaria da parte di altri ormoni neuroendocrini.

Tra gli ormoni ipotalamici è stato osservato che il CRF somministrato a livello centrale determina una riduzione dell'attività citolitica da parte di cellule NK (35), mentre a livello periferico, legandosi a recettori specifici espressi dai monociti determina la stimolazione della secrezione di interleuchina 1 (IL-1) e la proliferazione dei linfociti. Il GHRH esercita un effetto stimolatorio sulla proliferazione linfocitaria ed inibisce la chemiotassi e l'attività NK. La somatostatina possiede attività antiproliferativa nei confronti dei linfociti ed inibisce la sintesi di immunoglobuline.

Una capacità modulatoria nei riguardi della risposta immunitaria è stata inoltre documentata per diversi ormoni ipofisari. Tra questi, è stato visto che il GH è in grado di modulare l'attività di cellule coinvolte nella risposta immunitaria agendo a vari livelli (41); in realtà le prime osservazioni a questo riguardo risalgono al 1968, quando fu osservato, in vivo, che animali trattati con un antisiero diretto contro il GH sviluppavano un'atrofia timica (63). Successivamente, sempre in vivo fu osservato che la somministrazione di GH causava un aumento della sintesi di DNA ed RNA a livello timico e splenico (61) ed un aumento della risposta proliferativa dei T linfociti, sia basale che indotta da mitogeni (22). In vitro il GH determina una stimolazione della produzione anticorpale da parte dei B linfociti, della proliferazione di T linfociti sia basale che in risposta a mitogeni (44) e dell'attività NK (73). Quest'ultima, che risulta depressa in caso di ipofisectomia e nell'invecchiamento fisiologico, può essere riportata alla norma dalla somministrazione di GH esogeno (72, 22). Il GH stimola inoltre la produzione di alcune citochine tra cui il Tumour Necrosis Factor- α (TNF- α) (6) e l'interleuchina 2 (IL-2) (22) ed infine è in grado di promuovere l'attivazione dei macrofagi con conseguente rilascio di radicali liberi (24). Analogamente al GH, la prolattina (PRL) possiede effetti stimolatori sulla risposta immunitaria. A questo proposito, è stato dimostrato che anticorpi diretti contro la prolattina determinano l'inibizione della proliferazione linfocitaria in vitro. Inoltre, la somministrazione di bromocriptina, un agonista della dopamina che inibisce la secrezione ipofisaria di PRL, è in

grado di ridurre l'attivazione dei T linfociti e dei macrofagi in vivo (4). L'ipoprolattinemia risultante è responsabile, inoltre, di una diminuita proliferazione linfocitaria e di una ridotta secrezione di citochine.

Esistono anche evidenze a favore di un ruolo svolto dalle gonadotropine nella stimolazione delle funzioni immunitarie. In particolare, è stato dimostrato che l'LH è in grado di legarsi ai T linfociti con elevata affinità combinandosi con recettori specifici ed in tal modo stimola la proliferazione cellulare. L'LH è inoltre in grado di stimolare la secrezione di citochine da parte dei macrofagi e dei linfociti T helper, ed in particolare di IL-1 ed IL-2, ed è attivo anche nel promuovere la risposta immunitaria umorale.

Effetti degli steroidi sessuali sulla funzione immunitaria

Anche gli steroidi sessuali sono attivi nel controllo della risposta immunitaria a diversi livelli (31). In particolare gli estrogeni, attraverso un'azione promuovente lo sviluppo ed il differenziamento T cellulare ed uno stimolo sulla secrezione di IL-2 determinano un potenziamento della risposta immunitaria cellulo-mediata ed, attraverso la stimolazione delle funzioni T helper e l'inibizione dell'attività T soppressoria, inducono un incremento dell'attività B linfocitaria con aumento della produzione anticorpale (88). Al contrario gli androgeni esercitano un'attività di controllo prevalentemente di tipo inibitorio nei riguardi delle funzioni del sistema immunitario. Infatti essi sono in grado di inibire sia la risposta immunitaria cellulo-mediata, attraverso una riduzione della secrezione di IL-2 ed un effetto negativo diretto sullo sviluppo dei linfociti T, sia la risposta umorale mediante l'inibizione esercitata sull'attività e sulla proliferazione B-cellulare. A questo proposito, è stato dimostrato che precursori dei linfociti B, in vitro, mostrano una risposta proliferativa in seguito a stimolazione con mitogeni che risulta inibita in presenza di testosterone e stimolata in presenza di estrogeni (88).

Azioni svolte dalle citochinine sulle principali funzioni endocrine

In realtà il concetto che il sistema immunitario sia in grado di modulare l'attività endocrina risale originariamente al 1903, quando Syanus osservò che sostanze di origine timica erano in grado di stimolare la produzione di glucocorticoidi da parte del surrene. Tuttavia era necessario attendere esattamente ottanta anni perché quella brillante osservazione venisse confermata nel 1983 da Healy (34), il quale rilevò che la frazione 5 della timosina era il fattore in grado di stimolare la produzione ipofisaria di ACTH e quindi di influenzare la secrezione di cortisolo.

Le recenti osservazioni relative agli effetti delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene forniscono ora la definitiva dimostrazione che il sistema immunitario è in grado di influenzare la funzione endocrina.

Generalità sulle citochinine

Le citochine sono un gruppo di mediatori di natura proteica o glicoproteica, la cui funzione principale consiste nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario; esse inoltre regolano la risposta dell'organismo alle infezioni ed ai traumi.

Il termine "citochine" raggruppa una varietà di peptidi eterogenei e ben caratterizzati dal punto di vista molecolare. Di questo raggruppamento fanno parte le Interleuchine, gli interferoni, i fattori di crescita, i "tumor necrosis factors" ed i "colony stimulating factors".

La loro produzione, che è trascurabile in condizioni basali, è in genere transitoria ed avviene in seguito a stimolazione delle cellule del sistema immunitario da parte di stimoli appropriati che agiscono a livello trascrizionale o post-trascrizionale. In realtà la produzione di citochine non ha luogo esclusivamente da parte di cellule immunocompetenti, in quanto tipi cellulari diversi sono in grado, in seguito a particolari stimolazioni, di sintetizzare e rilasciare citochine.

L'attività delle citochine si esplica a concentrazioni molto piccole, in genere dell'ordine di alcune picomoli e si esercita su bersagli multipli. Le citochine possono svolgere la loro azione sia localmente

che a distanza, tuttavia, salvo rari casi, essa è limitata all'ambiente in cui è avvenuta la loro secrezione ed è quindi prevalentemente di tipo autocrino o paracrino. Ciascuna citochina interagisce in maniera altamente specifica con il proprio recettore cellulare espresso sulla superficie delle cellule bersaglio in numero variabile da alcune centinaia a diverse migliaia per cellula. Il legame di una citochina al suo recettore è un evento necessario per la trasmissione del messaggio o "contenuto informativo" all'interno della cellula (3).

Le attività delle varie citochine risultano integrate ed interdipendenti nel contesto di un sistema definito "network" delle citochine, nell'ambito del quale la secrezione di ciascuna citochina può essere influenzata dalla presenza di altri mediatori della stessa famiglia, e può, a sua volta, influenzare la produzione di altre citochine (54).

Le funzioni endocrine e neuroendocrine influenzate dalle citochine sono numerose, sebbene per alcune di esse, pur essendo stati dimostrati effetti stimolatori ed inibitori su sistemi sperimentali "in vitro", non sia noto il significato fisiopatologico nell'organismo intatto. Le citochine per le quali sono state dimostrate attività nell'ambito del sistema neuroendocrino sono soprattutto quattro: l'IL-1, l'IL-2, l'interleuchina 6 (IL-6) ed il TNF.

Interleuchina 1

L'IL-1 è un componente centrale del "network" delle citochine, non solo in quanto possiede attività pleiotropiche, ma soprattutto per la capacità di indurre alti livelli di espressione di molte altre citochine. L'isolamento di cloni di DNA per l'IL-1 ha permesso di stabilire che esistono due forme molecolari del peptide denominate IL-1 alfa e IL-1 beta (50). Le due forme posseggono un basso grado di omologia (26%), ma mostrano simile attività e lo stesso grado di affinità per il recettore, la cui struttura è stata recentemente identificata (78). Sebbene i macrofagi rappresentino la fonte principale di IL-1, il peptide può essere prodotto da molti altri tipi di cellule, come linfociti B, astrociti, cellule epiteliali, cellule gialle e può esercitare effetti sia sulla linea cellulare linfoide sia su altri tipi cellulari (28, 72). Si deve proprio a questa sua "pleiotropia funzionale" il fatto che l'IL-1 sia stata descritta con una serie differente di appellativi che ne riflettono specifiche attività biologiche. Oltre al termine di "fattore stimolante l'espressione del recettore per l'IL-2 da parte dei linfociti

T attivati”, l’IL - 1 è definita “fattore di attivazione dei linfociti B” per la sua caratteristica di stimolare l’attività di questi ultimi in risposta ai mitogeni policlonali; l’IL-1 favorisce inoltre la liberazione di prostaglandina E e di collagenasi da parte dei fibroblasti e possiede effetto di stimolo sul riassorbimento osseo; inoltre attiva la proteolisi muscolare (23, 59).

Interleuchina 2

L’IL-2, glicoproteina di 12 kd di peso molecolare, è stata messa in evidenza inizialmente per la sua capacità di stimolare la crescita dei linfociti T, tanto che in un primo tempo venne denominata “T cell growth factor” (29, 55). L’IL-2 è sintetizzata e secreta dai linfociti T in risposta a stimolazione antigenica (95). L’IL-2 è necessaria per mantenere in ciclo (cioè per stimolare continuamente) le cellule T di tutte le sottopopolazioni note, dopo che queste hanno ricevuto il primo segnale di stimolo costituito dall’incontro con l’antigene presentato dalle “antigen presenting cells”. Inoltre, sebbene tutte le cellule T attivate abbiano un recettore per l’IL-1 necessario per la loro crescita, l’IL-2 è prodotta esclusivamente dalle cellule T helper e da un’esigua minoranza di cellule citotossiche.

Interleuchina 6

L’IL-6 è prodotta da una varietà di tipi cellulari tra cui linfociti, fibroblasti e cellule endoteliali. Tra le funzioni principali vi sono quella di stimolare la proliferazione T cellulare ed attività dei linfociti B e la sintesi di immunoglobuline e quella di promuovere la secrezione di proteine della fase acuta da parte del fegato. Nella sua attività è spesso sinergica con l’IL - 1 con cui possiede numerose funzioni in comune e talvolta agisce mediando le funzioni di quest’ultima (101).

Tumor necrosis factor

Il TNF è una proteina di 17 kd di peso molecolare prodotta dai monociti attivati. Essa è responsabile, insieme con i prodotti reattivi

dell'ossigeno, dell'attività citotossica dei monociti attivati (2). Se somministrata ad animali portatori di neoplasia, il TNF determina la necrosi emorragica del tumore primitivo e delle metastasi. In seguito alla clonazione del gene responsabile della sua sintesi è stato dimostrato che il TNF è praticamente identico a quel fattore sino ad ora conosciuto con il nome di "cachessina" tanto che le due sostanze possono essere considerate la stessa molecola. La cachessina è quella sostanza responsabile dell'orientamento del metabolismo lipidico in senso catabolico durante il processo neoplastico. Sono state messe in evidenza due forme di TNF: alfa e beta.

Azioni delle citochinine sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Recentemente è stato dimostrato che l' IL-1, l'IL-6 ed il TNF sono in grado di innalzare i livelli plasmatici di ACTH e di cortisolo sia in vitro che in vivo (5, 57, 58, 99) (tabella 4).

A queste prime dimostrazioni sono seguiti numerosi studi volti a definire i rapporti esistenti tra IL-1 ed asse ipotalamo-ipofisi-surrene. E' emerso che l'effetto dell'IL-1 sull' asse si esercita prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale, dove l'IL-1 stimola la secrezione di CRF da parte dell' ipotalamo (70). Infatti, stimolando in vitro cellule ipofisarie con IL-1, l'effetto stimolatorio di questa citochina sulla secrezione di ACTH osservata era soltanto minimo (91). Inoltre, a conferma del fatto che lo stimolo alla secrezione di ACTH da parte dell' IL-1 sia mediata da un effetto esercitato a livello ipotalamico vi è l'osservazione che anticorpi anti-CRF sono in grado di inibire questo effetto in vivo (92). Noi stessi abbiamo dimostrato che entrambe le forme di IL-1 (alfa e beta) sono in grado di stimolare la secrezione di CRF-41 da frammenti di ipotalamo di ratto in un sistema precedentemente messo a punto in vitro (90). Infatti, nel contesto dell'ipotalamo è stata dimostrata la presenza di recettori specifici per IL-1 come anche nell'ippocampo ed in altre aree cerebrali (46). Resta comunque da chiarire l'origine della IL-1 ad azione ipotalamo-ipofisaria. Un effetto a livello ipotalamico presuppone ovviamente che la citochina sia in grado di pervenire a tale livello o che sia prodotta in loco. E' noto da tempo che l'IL-1 può essere prodotta, oltre che dai monociti attivati da astrociti, cellule epiteliali e cellule gliali e recentemente la sua presenza è stata individuata

anche nei neuroni ipotalamici dei nuclei preottico, peri e paraventricolare e nell'ippocampo (72, 28). D'altro canto l'evidenza che la somministrazione endovena di IL-1 nel ratto sia in grado di incrementare i livelli plasmatici di ACTH e cortisolo (70) suggerisce la possibilità che l'IL-1 di origine monocitaria sia responsabile dell'effetto di stimolo. L'IL-1 di origine monocitaria sarebbe in grado di penetrare nell'ipotalamo attraverso la lamina terminalis, un organo circumventricolare privo di barriera ematoencefalica. Quindi l'IL-1 presente al livello encefalico può provenire sia dalla secrezione monocitaria sia essere secreta in loco. Al tal proposito è stato dimostrato che la sintesi cerebrale di IL-1 è determinata da un danno tessutale. Infatti tale interleuchina stimola la proliferazione di cellule gliali, di sostanza amiloide in pazienti con malattia di Alzheimer e di "nerve growth factor" un importante fattore neurotropico facilitando quindi la "restitutio ad integrum" del tessuto danneggiato.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Induzione della secrezione di CRH (IL-1, IL-6, TNF) - Induzione della secrezione di ACTH (IL-1) - Induzione della secrezione di Glucocorticoidi (IL-1, IL-2, IL-6, TNF) |
|---|

Tabella 4. Effetti delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Suggestiva a questo riguardo la teoria formulata da Breder e coll. (9), secondo la quale durante un'infezione i neuroni dell'area preottica potrebbero rispondere ai livelli di IL-1 plasmatica e/o prodotta in loco producendo CRF e quindi stimolando la secrezione di ACTH e di glucocorticoidi. Tali ormoni, a noto effetto immunosoppressorio, costituirebbero l'ultimo anello del meccanismo di feed-back negativo operante tra cellule immunocompetenti ed asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante la risposta immunitaria; tale meccanismo avrebbe il compito di prevenire una iper-risposta.

Oltre all' IL-1 altre citochine hanno mostrato di possedere attività stimolatoria nei confronti dell' asse ipotalamo-ipofisi-surrene e tra queste in particolare il TNF e l'IL-6. (76). Un'azione di stimolo da parte della IL-2 è stata proposta da Blalock e coll. (10). In un nostro

studio effettuato utilizzando lo stesso sistema *in vitro* impiegato per l'IL-1 non abbiamo riscontrato alcun incremento della secrezione di ACTH dopo stimolazione con 10.000 U/ml di IL-2. Inoltre negativa è risultata anche l'ibridizzazione con un cDNA probe specifico per il recettore dell'IL-2 (15).

Nonostante il significato fisiopatologico di questi dati non sia noto, è ipotizzabile che attraverso la stimolazione di questo sistema, l'IL1 come le altre citochine, possa intervenire nel controllo della risposta dell'asse ad una varietà di insulti nocivi per l'organismo, soprattutto di natura infettiva, infiammatoria ed immunitaria in genere.

Azione delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Un effetto regolatorio dell' IL-1 e dell'interferone alfa (IFN-) sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è stato dimostrato mediante studi condotti *in vitro* ed *in vivo* sia a livello del SNC sia a livello delle gonadi (21, 69, 75) (tabella 5).

L'IL-1 somministrata per iniezione intracerebroventricolare nell'animale da esperimento è in grado di provocare la soppressione della secrezione di GNRH. Tale inibizione si verifica a livello del SNC ed appare dipendente dalla presenza di oppioidi endogeni. L'inibizione della secrezione di LH da parte dell'adenoipofisi sembra invece non avvenire come conseguenza diretta dell'effetto dell'IL-1 sulle cellule ipofisarie, bensì attraverso l'inibizione della secrezione di GNRH (37, 38).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Inibizione della secrezione di LH e di LHRH <i>in vitro</i> (IL-1, IL-6)- Inibizione delle luteinizzazione delle cellule della granulosa- Inibizione della secrezione gonadica di testosterone (IL-1)- Inibizione della steroidogenesi nelle cellule di Leydig (IL-1, TNF) |
|---|

Tabella 5. Effetti delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

L'intervento diretto dell'IL-1 è stato invece documentato a livello delle gonadi, dove si è osservato che colture di cellule ovariche e testicolari in presenza di IL-1 vanno incontro ad inibizione della steroidogenesi (17). In questi sistemi l'effetto inibitorio dell'IL-1 risultava potenziato dal TNF. Un effetto simile a quello dell'IL-1 è stato descritto, sia in vitro che in vivo, anche utilizzando interferone-gamma (IFN- γ) (40).

L'attività delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi consiste pertanto in effetti di tipo prevalentemente inibitorio che si esplicano soprattutto a livello del SNC e delle gonadi. Tali effetti potrebbero essere alla base delle alterazioni della funzione riproduttiva in corso di stati infettivi ed infiammatori.

Azioni delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

È stato dimostrato che sia l'IL-1 che il TNF possiedono effetto inibitorio sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide sia in vitro che in vivo (42, 62) (tabella 6).

Quest'effetto si manifesta attraverso un'inibizione della secrezione di TSH, che deriva probabilmente dall'attività delle citochine a livello del SNC ed in particolare sulla secrezione ormonale ipotalamica. Anche a livello periferico esiste un effetto inibitorio diretto delle citochine sulla secrezione di T3 e T4 da parte della ghiandola tiroidea (71), dove, ad alte dosi esse sono in grado di ostacolare anche la crescita cellulare (42, 45, 62). Recentemente recettori per l'IL-1 ad elevata affinità sono stati identificati sulla superficie dei tireociti (39).

Oltre a questi effetti sulla secrezione ormonale, le citochine sono in grado di determinare a carico delle cellule tiroidee modificazioni nell'espressione di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) (89). L'espressione alterata di questi antigeni è considerata uno degli eventi chiave nello sviluppo di malattie autoimmunitarie. Gli antigeni MHC di classe I sono normalmente presenti sulla superficie di tutte le cellule nucleate e prendono parte nel riconoscimento degli antigeni estranei da parte di linfociti T citotossici; invece, gli antigeni MHC di classe II sono in genere espressi soltanto da parte di selezionati elementi cellulari tra cui macrofagi, monociti e linfociti T attivati e sono riconosciuti da linfociti T helper. In una gran parte dei soggetti affetti da malattie autoimmuni della tiroide è

possibile evidenziare l'espressione di molecole di classe II sulla superficie dei tireociti, che è spesso in relazione alla presenza di autoanticorpi circolanti (52). Questa alterata espressione di antigeni MHC potrebbe consentire ai tireociti di presentare autoantigeni tiroidei ai linfociti T helper, dando inizio, in questo modo, ad una risposta autoimmune. Le citochine che sono in grado di indurre l'espressione di molecole MHC di classe II sui tireociti sono soprattutto l'INF- ed il TNF- (96).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Inibizione della secrezione di TSH (IL-1, TNF)- Inibizione della secrezione di T3 e T4 da parte di tireociti (IL-1, TNF, IFN-)- Inibizione della crescita di cellule tiroidee in coltura (TNF, IFN-)- Stimolazione della biosintesi di Somatostatina da parte di cellule ipotalamiche in vitro |
|---|

Tabella 6. Effetti delle citochine sull'asse ipotalamo - ipofisi-tiroide.

Azioni delle citochine sul pancreas endocrino

Studi in vitro hanno dimostrato che l'INF- ed il TNF sono in grado di promuovere a livello delle cellule beta pancreatiche l'espressione di antigeni MHC di classe II, in modo analogo a quanto avviene nel tessuto tiroideo e di conseguenza potrebbero intervenire nella patogenesi delle alterazioni autoimmunitarie in corso di diabete mellito tipo I, con un meccanismo simile a quello ipotizzato nel caso di malattie autoimmuni della tiroide (66).

Queste stesse citochine sono in grado di determinare inibizione funzionale delle cellule beta, fino a produrre danni citotossici irreversibili (67).

Recentemente, sono stati messi in evidenza effetti sulle beta cellule in vitro anche con l'IL-1; questi sono apparsi dipendenti sia dalla dose che dalla durata dell'esposizione delle cellule alla citochina. Una stimolazione acuta della secrezione insulinica si otteneva con

una esposizione di breve durata a basse concentrazioni di IL-1, mentre con una esposizione più duratura, superiore alle 48 ore, a dosi intermedie di IL-1, l'effetto osservato sulla secrezione insulinica era di tipo inibitorio. La risposta beta cellulare alla stimolazione con IL-1 è risultata inoltre dipendente dallo stato funzionale delle cellule in quanto cellule a basso regime funzionale risultavano relativamente protette dall'effetto inibitorio dell'IL-1 (60); l'esposizione protratta determinava la morte cellulare (49). Gli effetti inibitori e tossici dell'IL-1, qualora non conducano a morte cellulare, sono, tuttavia, completamente reversibili. A livello delle beta cellule pancreatiche sono stati messi in evidenza recettori per l'IL-1.

Produzione linfocitaria di ormoni

E' stato dimostrato che le cellule immunocompetenti sono in grado di produrre numerosi ormoni e precisamente GH e PRL, TSH, LH, FSH ed ACTH e possono secernere attivamente tali ormoni (figura 1) (11, 32, 83, 84). Al momento attuale ciò che si può ipotizzare per tali sostanze è soltanto un ruolo autocrino e/o paracrino in quanto essi risultano presenti in quantità talmente limitata da risultare poco verosimile che possano svolgere una funzione endocrina.

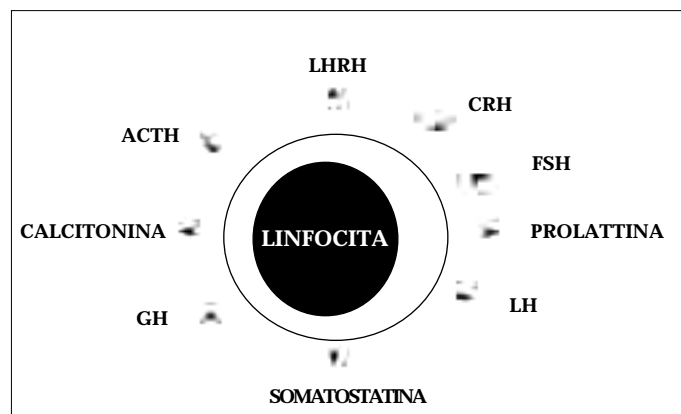


Figura 1. Produzione di ormoni da parte dei linfociti.

Produzione linfocitaria dei peptidi derivati dalla Pro-opiomelanocortina

L'incremento della concentrazione del cortisolo è sempre stato ritenuto dipendente dalla secrezione dell'ACTH ipofisario, tuttavia già nel 1960 Van Wyk aveva osservato un incremento della concentrazione plasmatica di cortisolo dopo somministrazione di lipopolisaccaride batterico (LPS) in alcuni pazienti ipofisectomizzati (94).

Ma solo negli anni '80 Blalock e Smith evidenziarono che, topi ipofisectomizzati ed infettati con Newcastle Disease Virus (NDV) mostravano un incremento, tempo dipendente, della produzione di corticosterone plasmatico (82).

Gli stessi Autori avevano precedentemente dimostrato, in vitro, che sostanze inducenti la secrezione di IFN- γ , come i virus ed i batteri, causavano produzione di attività ACTH simile (ACTH-LIR) dai linfociti umani (8).

Tale correlazione tra ACTH ed IFN- γ fu confermata dalla scoperta che antisieri specifici per l'ACTH erano in grado di neutralizzare, in vitro, l'attività dell'IFN- γ prodotto dai linfociti umani.

Inoltre l'antisiero specifico per l'IFN- γ neutralizzava a sua volta l'attività dell'ACTH.

Questa scoperta portò gli Autori ad ipotizzare che il clivaggio dell'IFN- γ prodotto dagli immunociti potesse generare ACTH ed endorfine, poichè la digestione peptidica dell'IFN- γ dava origine ad un frammento che per peso molecolare (24.000) e per sequenza aminoacidica risultava simile all'ACTH (1-24).

Queste ricerche suggerivano che ACTH-LIR ed IFN- γ fossero prodotti dello stesso gene e che alcuni appropriati stimoli: Lipopolisaccaride (LPS) di E. Coli o Newcastle disease virus (NDV) inducessero i linfociti a sintetizzarli senza mediazione ipofisaria (8).

Tuttavia il desametazone, inibitore specifico centrale, mentre sopprimeva la produzione di ACTH-LIR da cellule spleniche infettate da NDV, non influiva invece sulla secrezione dell'IFN- γ : indicando IFN- γ ed ACTH-LIR come prodotti di geni diversi (80).

Infatti, uno studio con uno specifico cDNA probe per il POMC-gene dimostrò la completa assenza di sequenze comuni tra il gene dell'IFN- γ ed il gene della POMC (56).

Divenne chiaro che le cellule mononucleate del sangue periferico erano in grado di produrre peptidi derivati dalla POMC e che tale produzione era completamente indipendente e svincolata da quella dell'IFN- γ (32, 83).

Blalock e coll. dimostrarono che i segnali induttivi in grado di determinare tale produzione erano rappresentati da immunostimoli, quali virus, cellule tumorali trasformate, componenti della parete batterica di natura lipopolisaccaridica (8, 32, 80). I peptidi di derivazione linfocitaria risultavano essere identici a quelli di derivazione ipofisaria. Essi, infatti, presentavano lo stesso peso molecolare, la medesima attività biologica (83), ed infine la capacità di essere stimolati dal CRH ed inibiti dal desametazone. Basandosi su tali

risultati Blalock e coll. erano arrivati ad ipotizzare che stimoli in grado di determinare la produzione di ACTH ed endorfine da parte del sistema immunitario, non richiedessero la partecipazione dell'ipofisi come fonte degli stessi ormoni. A supporto di tale osservazione dimostravano che bambini ipopituitarici sottoposti al test del pirogeno batterico, avevano un incremento nella percentuale di monociti circolanti positivi all'immunofluorescenza per l'ACTH, ed un aumento dei livelli di cortisolo plasmatico (82).

Sebbene indubbiamente originali ed entusiasmanti i dati e le teorie di Blalock venivano accolte con un certo scetticismo.

Paragonare i linfociti del sangue periferico a delle piccole ipofisi circolanti (come lo stesso Blalock riportava in un suo lavoro: "The Immune System, our mobile brain?") capaci di produrre e secernere ACTH, endorfine, GH prolattina e TSH (32, 83, 84, 97), rischiava di minare le basi stesse dell'endocrinologia che considera l'ipofisi la prima ghiandola endocrina per eccellenza, in quanto "coordinatrice" del funzionamento delle altre ed unica nel suo genere. Inoltre le tecniche utilizzate da Blalock nei diversi lavori, al fine di valutare la presenza di ormoni nei linfociti, erano essenzialmente qualitative come l'immunofluorescenza indiretta, o i dosaggi biologici effettuati sul supernatante delle colture cellulari (32, 80).

Una valutazione quantitativa veniva effettuata soltanto dal gruppo di Lolait, negli splenociti del topo. L'avvento della biologia molecolare apriva nuove possibilità d'indagine e con la tecnica del "Northern blotting" l'espressione del gene per la POMC, nei linfociti, veniva messa in evidenza indipendentemente da due differenti gruppi nell'animale da esperimento, tuttavia dati simili non erano disponibili nell'uomo (47, 98).

All'inizio del 1987 le conoscenze relative alla produzione di ACTH ed endorfine da parte dei linfociti del sangue periferico nell'uomo, provenivano quindi, unicamente dal lavoro di Blalock e Smith, Bhone e coll. pur ripetendo gli esperimenti di Blalock, non riuscivano ad ottenere i medesimi risultati (7).

Possibile ruolo dell'ACTH di origine linfocitaria

Nel nostro lavoro, cominciato nel 1987 siamo partiti dal presupposto che almeno tre criteri dovessero essere necessariamente soddisfatti al fine di dimostrare che un qualsiasi tessuto produce effettiva-

mente un determinato ormone, nel caso specifico, POMC, anzichè assorbito dal plasma, e precisamente: 1) la presenza di diversi peptidi derivati dalla POMC; 2) la presenza di un precursore ad elevato peso molecolare; 3) la presenza di RNA messaggero (RNAm) codificante per la POMC.

Tali tre criteri presi come presupposto del nostro studio sono stati soddisfatti. Abbiamo infatti dimostrato che le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di soggetti normali contengono ACTH sebbene in piccole quantità (~ 30 pg/10⁶ cellule) (fig. 2) più precisamente peptidi con le caratteristiche di eluizione cromatografica della POMC 31 K, dell'ACTH 22 K e dell'ACTH 4.5 K (13, 14) (Fig. 3). Abbiamo inoltre dimostrato, per la prima volta, la presenza di RNA messaggero (RNAm) per la POMC nei linfociti di soggetti normali (12-14) (figura 4). Tale RNAm è risultato essere lungo 800 nucleotidi (nt) cioè della stessa lunghezza dell'RNAm riscontrato nei tessuti extra-pituitarici e circa 400 nucleotidi più corto dell'RNAm per la POMC prodotto dall'ipofisi (11).

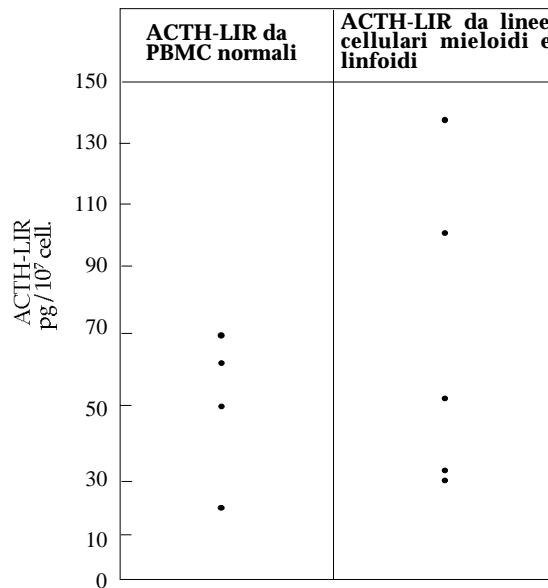


Figura 2. Contenuto di ACTH-LIR (like immunoreactivity) nei PBMC di soggetti normali ed in alcune linee cellulari mieloidi e linfoidi.

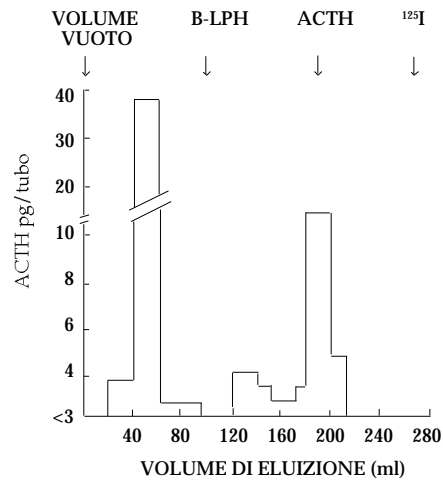


Figura 3. Cromatografia con colonne sephadex 50 del lisato ottenuto da PBMC (13×10^7 cellule).

Figura 4. Northern blotting dell'RNAm totale proveniente dall'ipofisi (A) da linfociti normali (B) e dalla linea cellulare linfoide HUT 78 (C). Le bande di ibridizzazione per l'RNAm della POMC in B ed in C sono indicate dalle frecce. La grande banda di ibridizzazione presente in C rappresenta probabilmente pre-RNAm per la POMC non processato.

Come è noto il gene della POMC consta di 2 esoni separati da 2 lunghi introni. Il primo esone di circa 100 nt comprende la maggior parte della porzione 5' terminale di RNA che non viene tradotto in proteina, l'esone 2 di circa 150 nt contiene il peptide di segnale necessario affinché la POMC trascritta sia immagazzinata in granuli e secreta, mentre l'esone 3 contiene tutti i peptidi con conosciuta attività biologica inclusi ACTH, β -endorfina, e melanotropina.

Una delle ipotesi più accreditate, sarebbe quella secondo la quale l'RNAm di lunghezza pari ad 800 nt sinora riscontrato nei tessuti extra pituitarici, ed anche da noi nei linfociti, non avrebbe l'esone 1 e 2 e quindi il peptide di segnale. Di conseguenza la POMC ed i peptidi correlati pur venendo prodotti rimarrebbero nel citoplasma non potendo essere secreti. Al fine di verificare tale ipotesi, ovvero di valutare l'effettiva sintesi e secrezione dei peptidi POMC correlati abbiamo quindi transfettato cellule GH3 (linea cellulare di ratto) o con un plasmide contenente la sequenza genica codificante per l'RNAm 1200nt per la POMC o con un plasmide contenente la sequenza genica codificante per l'RNAm 800nt (figura 5).

Le cellule GH3 che hanno espresso RNAm 1200nt sono state in grado di secernere elevate quantità di ACTH e BEP mentre quelle che hanno espresso RNAm 800nt non sono state in grado di secernere alcun peptide. Tuttavia ACTH è stato riscontrato all'interno di queste ultime suggerendo che RNAm di 800nt può essere trascritto ma in seguito a tale trascrizione nessun peptide viene secreto (20) (tabella 7).

Dai nostri studi è emerso pertanto che l'RNAm di 800nt riscontrato nei PBMC appare essere responsabile della sintesi di peptidi POMC-derivati che non vengono secreti (11, 16). Quale è quindi, il ruolo svolto da tali ormoni di origine linfocitaria se, non essendo secreti, viene loro preclusa la possibilità di esercitare effetti endocrini o paracrini? E' possibile che sia presente nei linfociti anche RNAm di 1200 nt in quantità tali da non poter essere messo in evidenza con tecniche di *Northern Blotting Standard*? Per quanto concerne il primo punto ciò che si può ipotizzare per i peptidi derivati dall'RNAm di 800 nt è soltanto un ruolo *intracellulare* di regolazione sulle funzioni cellulari od un ruolo secondario a "danno cellulare".

Tale concetto, introdotto per altri peptidi e proteine e recentemente anche per l'IL-1 potrebbe significare che l'ormone viene rilasciato in caso di lesione della membrana o morte cellulare. Si potrebbe, d'altro canto, ipotizzare che il gene per la POMC determini la sintesi di peptidi secreti dai linfociti soltanto durante l'iniziale sviluppo del

sistema immunitario e che, successivamente, la soppressione della trascrizione dell'introne 2 rappresenti un meccanismo alla base del differenziamento cellulare. Per quanto concerne l'eventuale presenza di RNAm di 1200 nt nei linfociti studi recenti avvalendosi di tecniche di analisi più sensibili (PCR) hanno messo in evidenza RNAm di 1200 nt nei PBMC (93). Si può quindi ipotizzare che i peptidi derivati dalla POMC e provenienti da tale RNAm possano essere secreti. In ogni caso la quantità di tali ormoni di origine linfocitaria è talmente limitata da apparire assai difficile che essi possano svolgere un qualsiasi ruolo endocrino (20).

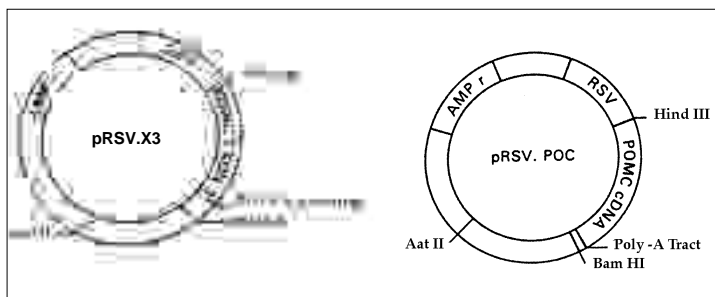


Figura 5. Struttura dei vettori d'espressione utilizzati negli esperimenti di transfezione.

	Poc.4	Poc.5	Poc.6	X3.6	X3.11	X3.14
ACTH nel mezzo di coltura (ng/L)	11789	11842	1432	<10	<10	<10
Beta-endorfine nel mezzo (ng/L)	88	93	57	<10	<10	<10
ACTH intracellulare (pg/10 ⁷) cells	-	2600	-	218	-	-

Tabella 7. Dosaggio radioimmunologico di ACTH e beta-endorfina nelle diverse linee cellulari esaminate e nel supernatante delle colture. POC.4; POC.5; POC.6: linee cellulari transfettate con plasmidi contenenti la sequenza per l'mRNA 1200 nt POMC. X3.6 X3.11, X3.14: linee cellulari transfettate con plasmidi contenenti la sequenza per l'RNAm 800 nt POMC.

Produzione di citochine da parte di cellule endocrine

Recentemente è stato dimostrato che cellule endocrine appartenenti a diversi organi sono in grado di produrre citochine in condizioni basali e/o in seguito ad appropriata stimolazione (tabella 8).

A questo proposito esiste la dimostrazione che cellule epiteliali tiroidee producono IL-1 ed IL-6 come provato da studi di "ibridizzazione in situ" (102), e da studi in vivo (103).

Inoltre, è stato osservato che queste stesse citochine possono essere prodotte da cellule beta pancreatiche in seguito a stimolazione con altre citochine (18) come anche da una linea cellulare di derivazione dalle cellule beta pancreatiche in vitro in seguito ad infezione virale (19).

Infine la produzione di IL-6 è stata documentata anche a livello del sistema neuroendocrino e particolarmente da parte di cellule ipotalamiche ed ipofisarie (85). A questo livello l'IL-6 e probabilmente anche l'IL-1 funzionerebbero come fattori autocrini o paracrini nella regolazione della secrezione ormonale soprattutto in risposta ad episodi di tipo infettivo ed infiammatorio (27). Infatti è stato osservato che l'aggiunta di LPS a colture di cellule ipofisarie in vitro conduce ad un notevole incremento della produzione di IL-6 (86).

Tiroide	IL-1, IL-6
Adenoipofisi	IL-1, IL-6
Ovaio	IL-1, TNF
Pancreas endocrino	IL-6, IL-1 (?)
Placenta	IL-1
Ipotalamo	IL-6

Tabella 8. Produzione di citochine da parte di cellule endocrine.

Implicazioni fisiopatologiche dell'esistenza di un circuito integrato

Da quanto esposto appare evidente che i tre sistemi nervoso, endocrino, ed immunitario interagiscono tra di loro e ciò per una migliore risposta, per un migliore adattamento dell'organismo a varie condizioni sia fisiologiche che patologiche. Risulta esemplificativo ciò che si verifica durante un'infezione.

Alterazioni della funzione endocrina in corso di infezione ed infiammazione

Stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'attivazione della risposta immunitaria in seguito all'esposizione ad antigeni diversi (virus, batteri, cellule tumorali trasformate) determina il rilascio di numerose citochine (IL-1, IL-2, TNF, IFN- γ). Tali mediatori stimolerebbero la secrezione di CRF e quindi di ACTH. L'aumento dei livelli circolanti di ACTH, a sua volta, sarebbe responsabile dell'incremento del cortisolo plasmatico. Tale ormone a noto effetto immunosoppressorio costituirebbe l'ultimo anello del meccanismo di feed-back negativo operante tra cellule immunocompetenti ed asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante la risposta immunitaria ed avrebbe il compito di prevenire una risposta esuberante, limitando l'attivazione del sistema immunitario (figura 6). A sostegno di tale ipotesi vi sono osservazioni in vivo nell'animale da esperimento. Il ceppo di ratto Lewis che ha un difetto genetico nella sintesi di CRF non risponde all'infiammazione con un aumento dei livelli circolanti di cortisolo. L'infezione con una sospensione di parete streptococcica determina, in tale animale, una artrite acuta, esito, probabilmente di una risposta immunitaria esuberante, cosa che non avviene nel ceppo privo del difetto genetico (87).

Inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

Pazienti con patologie di diversa origine presentano un decremento dei livelli plasmatici di TSH, T3, T4 (45). Si ritiene che il meccanismo sia essenzialmente da imputare (vedi paragrafo) ed una azione inibitoria esercitata dalla IL-1 sulla secrezione di TRH e TSH oltre che

ad una azione inibitoria diretta sulla ghiandola tiroidea. Il significato omeostatico di tali variazioni non è noto. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che l'ipotiroidismo protegge da superinfezioni l'animale malato (68).

Inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Patologie infiammatorie gravi riducono, anche, la funzione gonadica. La sepsi, le ustioni ed i traumi possono determinare anovularietà ed amenorrea nelle donne e diminuzione della spermatogenesi e dei livelli plasmatici di testosterone nell'uomo. Tutto ciò è da ricondurre all'azione che le citochine svolgono a vario livello: ipotalamico, ipofisario e delle gonadi (1, 79). Il valore adattativo di tale soppressione non è chiaro. Si può tuttavia ipotizzare che la disfunzione gonadica avrebbe lo scopo di prevenire la riproduzione nei pazienti con varie patologie.

Influenza delle variazioni ormonali sul decorso delle malattie

Modificazioni della funzione neuroendocrina indotte da stress o da particolari stati emotivi sembrano influenzare l'incidenza ed il decorso di malattie, anche gravi, attraverso un decremento della produzione e della funzione delle cellule NK e della sorveglianza immunitaria (25). Recenti studi hanno dimostrato che gli studenti, durante gli esami, mostrano una riduzione dell'attività NK e della produzione di IFN- γ (43). Il decorso post-operatorio di pazienti operati di tumore sembra essere influenzato dallo stato emotivo del singolo soggetto: la depressione, che spesso compare in tali individui, determinerebbe una riduzione dell'attività NK agendo negativamente sull'andamento della malattia (25, 35).

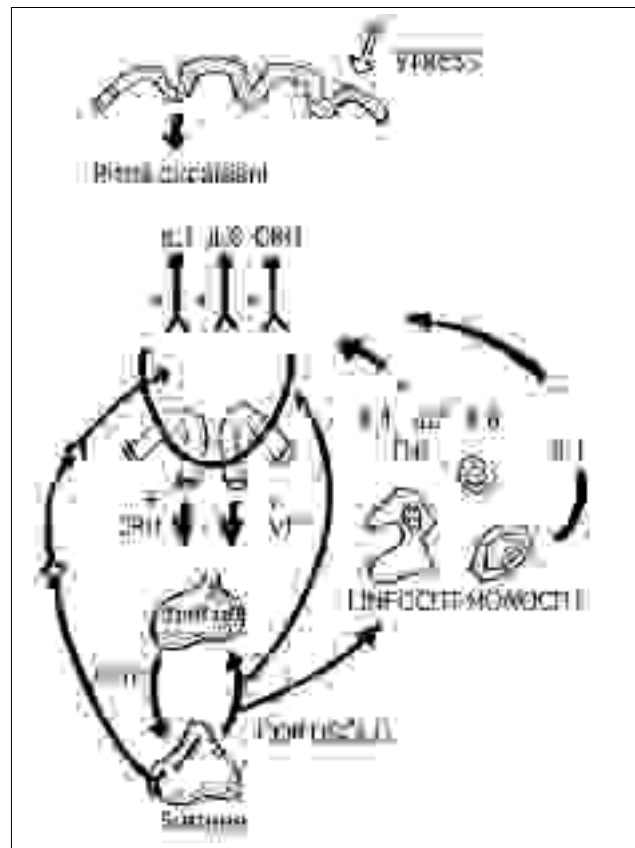


Figura 6. Schema riassuntivo della interazioni tra asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sistema immunitario.

Conclusioni

I sistemi nervoso, endocrino ed immunitario costituiscono un circuito integrato. Ad ogni modificazione del proprio equilibrio omeostatico ciascuno dei sistemi invia messaggi agli altri utilizzando i propri mediatori in una sorta di meccanismo di regolazione ove ciascun sistema agisce in sincronia con gli altri al fine di ripristinare lo stato di equilibrio. Secondo tale ottica il sistema immunitario svolgerebbe una nuova fondamentale funzione, quella di organo di senso: esso servirebbe ad avvertire stimoli non riconosciuti dal sistema nervoso centrale e periferico. Questi stimoli denominati "non cognitivi" comprendenti virus, batteri, cellule tumorali non sarebbero avvertiti dall'organismo se non per il loro riconoscimento da parte del sistema immunitario. Il riconoscimento di questi stimoli da parte degli immunociti verrebbe, quindi, convertito in informazione sotto forma di citochine, informazione poi trasferita al sistema neuroendocrino derivandone una variazione a livello fisiologico.

L'esposizione ad antigeni diversi determina, infatti, l'attivazione del sistema immunitario che attraverso il rilascio di citochine quali l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6 il TNF- α , l'INF- γ stimola la secrezione di CRF ed inibisce quelle di TRH e GNRH. Tali modificazioni ormonali possiedono un preciso ruolo adattativo: la produzione di cortisolo, in particolare, ha lo scopo di prevenire una risposta immunitaria esuberante.

Il sistema nervoso tramite variazioni nella secrezione di neurotrasmettitori ed ormoni può a sua volta modificare la risposta immunitaria e ciò fornirebbe una spiegazione del perchè lo stato emotivo di un individuo è in grado di influenzare il decorso della sua malattia. Tuttavia l'importanza dei fattori emotivi deve essere attentamente valutata, i risultati degli studi sono infatti preliminari e pertanto necessitano di ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

- 1) Adashi E.Y.: The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series. *Endocr. Rev.*, 1990; 11: 454-464.
- 2) Aggarwal B.B., Kohr W.J., Hass P.E. et al: Human tumour necrosis factor: production, purification and characterization. *J. Biol. Chem.*, 1985; 260: 2345.
- 3) Arai K., Lee F., Miyajima A., Miyatake S., Arai N., Yokota T.: Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annual Reviews of Biochemistry*, 1990; 59: 783-836.
- 4) Bernton, E.W., Meltzer M.S., Holaday J.W. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science*, 1988; 239: 401-404.
- 5) Besedovsky H., Del Ray A., Sorkin E., Dinarello C.A.: Immuno-regulatory feedback between interleukin - 1 and glucocorticoid hormones. *Science*, 1986; 233: 652-654.
- 6) Beutler B., Cerami A.: Cachectin (tumour necrosis factor): a macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response. *Endocr. Rev.*, 1988; 9: 57.
- 7) Bhome M.W.J., Becker K., Scherbaum W.A., Kirikowsky G., Spathschwalbe E., Fehm H.L., Pfeiffer E.F.: No expression of IR-*ACTH* on stimulated peripheral blood leukocytes. *Horm. Metab. Res.*, 1987; 19: 670.
- 8) Blalock J.E., Smith E.M.: Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotropic hormone and endorphins. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1980; 77: 5972-5974.
- 9) Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B.: Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*, 1988; 24: 321.

- 10) Brown S.L., Smith L.R., Blalock J.E.: Interleukin-1 and interleukin-2 enhance Pro-opiomelanocortin gene expression in pituitary cells. *J. Immunol.*, 1987; 139: 3181-3183.
- 11) Buzzetti R., McLoughlin L., Lavender P.M., Clark J.L., Rees L.M.: Expression of pro-opiomelanocortin gene and quantification of adrenocorticotropin hormone-like immunoreactivity in human normal peripheral mononuclear cells and lymphoid and myeloid malignancies. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83: 733-737.
- 12) Buzzetti R., McLoughlin L., Scavo D., Rees L.H.: A critical assessment of the interactions between the immune system and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J. Endocrinol.*, 1989; 1220: 183.
- 13) Buzzetti R., McLoughlin L., Scavo D., Rees L.M., Pro-opiomelanocortin related peptides in biological fluids. Genazzani A.R., Negri M. (Eds). Partheon Publishing, 1989; 103-107.
- 14) Buzzetti R., Pozzilli P., Scavo D., Rees L.H.: First European Congress of Endocrinology Abstract Book, 1987; 542.
- 15) Buzzetti R., Tsagarakis S., Lavender P., Rees L.M., Besser G.M., Grossman A.: Effects of cytokines and epidermal growth factor on CRF-41 release from rat hypothalamus in vitro. *J. Endocrinol.*, 1988; 119: 95.
- 16) Buzzetti R., Valente L., Barletta C., Scavo D., Pozzilli P.: Thymopentin release of ACTH-LIR by human mononuclear cells. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1989; 29 (4): 157-161.
- 17) Calkins J.H., Sigel N.M., Nankin H.R., Lin T.: Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture. *Endocrinology*, 1988; 123: 1605.
- 18) Campbell I.L., Cutri A., Wilson A. & Harrison L.C. : Evidence for IL6 production by and effects on the pancreatic beta cell. *J. Immunol.*, 1989; 143: 1188.
- 19) Cavallo M.G., Baroni M.G., Toto A., Gearing A.J.H., Forsey T., Andreani D., Thorpe R. & Pozzilli P.: Viral infection induces

- cytokine release by beta islet cells. *Immunology*, 1992; 75, 664-668.
- 20) Clark A.J.L., Lavender P.M., Coates P., Johnson M.R., Rees L.H.: In vitro and in vivo analysis of the processing and fate of the peptide products of the short pro-opiomelanocortin messenger RNA. *J. Mol. Endocrinol.*, 1990; 4: 1737-1743.
 - 21) Crava M., Cantell K., Vihko R.: Human leukocyte interferon inhibits human chorionic gonadotropin stimulated testosterone production by porcine Leydig cells in culture. *Biochemical and Biophysical research Communications*, 1985; 127: 809-815.
 - 22) Davila D.R., Brief S., Simon J., Hammer R.E., Brinster R.L.L., Kelley K.W.: Role of growth hormone in regulating T-dependent immune events in aged nude, and transgenic rodents. *J. Neurosci Res.*, 1987; 18: 108.
 - 23) Dinarello C.A.: Interleukin-1. *Dig. Dis. Sci.*, 1988; 33: 25s-35s.
 - 24) Edwards C.K., Ghiasuddin S.M., Schepper J.M., Yunger L.M., Kelley K.W.: A newly defined property of somatotropin: priming of macrophages for production of superoxide anion. *Science*, 1988; 239: 769.
 - 25) Evans D.L., Folds J.D., Petitto J.M. et al: Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression: relation to cytotoxic activity and severity of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 388-395.
 - 26) Faith R.E., Liang H.J., Murgu A.J., Plotnikoff N.P.: Neuroimmunomodulation with enkephalins: enhancement of human natural killer (NK) cell activity in vitro. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1984; 31: 412.
 - 27) Frei K., Malipiero U.V., Leist T.P., Ainkernagel R.M., Schwab M.E., Fontana A.: On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur. J. Immunol.*, 1989; 19: 689.
 - 28) Gahring L.C., Buckley A., Daynes R.A.: Presence of epidermal-

- derived thymocytes activating factor/IL1 in normal human stratum corneum. *J Clin Invest.*, 1985; 76: 1585-1591.
- 29) Gillis S., Ferm M.M., Ov W., Smith K.A.: T cell growth factor: parameters of production and a quantitative microassay for activity. *J. Immunol.*1978; 120: 2027-2033.
- 30) Gilman S.C., Schwartz J.M., Milner R.J., Bloom F.E., Feldman J.D.: Beta-endorphin enhance lymphocytes proliferation responses. *Proc Natl. Acad. Sci USA*, 1982; 79: 4226.
- 31) Grossman C.J.: The regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr. Rev.*, 1984; 5: 435.
- 32) Harbour-McMenamin D., Smith E.M., Blalock J.E.: Bacterial lipopolysaccharide induction of leucocyte-derived corticotropin and endorphins. *Infect. Immun.*, 1985; 48: 813.
- 33) Hazum E., Chang K.J., Cuatrecasas P: Specific nonopiate receptors for beta-endorphin. *Science*, 1979; 205: 1033.
- 34) Healy D.L., Hogden G.D., Schulte H.M., Chrousos G.P., Loriaux D.L., Hall D.R., Goldstein A.L.: The thymus-adrenal connection: Thymosin has corticotropin-releasing activity in primates. *Science*, 1993; 222: 1 353-1355.
- 35) Irwin M, Patterson T, Smith T.L., et al: Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol. Psychiatry*, 1990; 27: 22-30.
- 36) Johnson H.M., Smith E.M., Torres B.A., Blalock J.E.: Regulation of the in vitro responses by neuroendocrine hormones. *Proc Natl Acad. Sci USA*,1992; 79: 4174.
- 37) Kalra P.S., Fuentes M., Sahu A., Kalra S.P.: Endogenous opioid peptides mediate the interleukin-1 inhibition of luteinizing hormone (LH)- releasing hormone and LH. *Endocrinolgy*, 1990; 127: 2381-2386.
- 38) Kalra P.S., Sahu A., Kalra S.P.: Interleukin-1 inhibits the ovarian steroid-induced Luteinizing hormone surge and release of

- hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in rats. *Endocrinology*, 1990; 126: 2145-2152.
- 39) Kasai K, Hiraiwa M., Emoto T., Kuroda H., Hattori Y., Mochizuki Y., Nakamura T., Shimoda S.: Presence of high affinity receptor for interleukin-1 (IL1) on cultures porcine thyroid cells. *Horm. Metab. Res.*, 1990; 22: 75-79.
- 40) Kauppila A., Cantell K., Janne O., Kokko E., Vihko R.: Serum sex steroid and peptide hormone concentrations and endometrial estrogen and progesterin receptor levels during administration of human leukocyte interferon. *International Journal of Cancer*, 1982; 29: 291-294.
- 41) Kelly K.W.: Growth hormone, lymphocytes and macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 1989; 38: 705.
- 42) Kennedy R.L., Jones T.H.L Cytokines in endocrinology: their roles in health and in disease. *J. Endocrinol.* 1991; 129: 167-178.
- 43) Kiecolt-Glases R., Stress and immune function in humans. Ader R., Felten D.L., Cohen (Eds). *Psychoneuroimmunology*. 2nd Ed. San Diego, Calif. Academic Press, 1991; 849-9846.
- 44) Kiess W., Holtman H., Butenandt O., Eife R.: Modulation of lymphoproliferation by human growth hormone. *Eur. J. Pediatr.*, 1983; 140: 47.
- 45) Lechan R.M.: Update on thyroid releasing hormone. *Thyroid Today*, 1993; 16.
- 46) Licinio J., Wong M.L., Gold P.W.: Localization of interleukin-1 receptor antagonist mRNA in rat brain. *Endocrinology*, 1991; 129: 562-564.
- 47) Lolait S.J., Clements J.A., Markwick A.J., Cheng C., McNally M., Smith A.I., Funder J.W.: Pro-opiomelanocortin messenger ribonucleic acid and posttranslation processing of beta-endorphin in spleen macrophages. *J. Clin. Invest.*, 1986; 77: 1776.
- 48) Mandler R.N., Biddison W.E., Mandler R., Serrate S.A.: Beta-

- endorphin augments the cytolytic activity and interferon production of natural killer cells. *J. Immunol.*, 1986; 136: 934.
- 49) Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Dinarello C.A and Nerup J: Human tumour necrosis factor potentiates human interleukin 1 mediated rat pancreatic beta cell cytotoxicity. *J. Immunol.*, 1987; 139: 4077-4082.
- 50) March C.J., Mosley B., e coll: Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*, 1985; 315: 641-647.
- 51) Mathews P.M., Froelich C.J., Sibbit W.L.Jr., Bankhurst A.D.: Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin. *J. Immunol.*, 1983; 130: 1658.
- 52) Matsunaga M., Eguchi K, Fukuda T., Kurata K., Tezuka K., Shimomura C., Otsubo Y., Ishikawa N., Ito K.: Class II major histocompatibility complex antigen expression and cellular interactions in thyroid glands of G disease. *J. Clin. Endocr. and Metab.*, 1986; 733-7286.
- 53) McCain H.W., Lamster I.B., Bozzone J.M., Garbic J.T.: Beta-endorphin modulates human immune activity via non-opiate receptor mechanisms. *Life Sciences*, 1982; 31: 1619.
- 54) Meager A (Ed). *Cytokines*, Open University Press, Milton Keynes, 1990.
- 55) Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R.: Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*, 1976; 193: 1007-1110.
- 56) Nagata S. Mantei N., Weissmann C.: The structure of one of the eight or more distinct chromosomal genes for human interferon-alpha. *Nature*, 1980; 287: 401-408.
- 57) Naitoh Y, Fukata J., Tominaga T., Masui Y., Hirai Y., Murakami N., Tamai S. Mori K., Imura H.: Adrenocorticotrophic hormone releasing activities of interleukins in a homologous in vivo system. *Biochemic and Biophysical Research Communications*, 1989; 164: 1262-1267.

- 58) Naitoh Y., Fukata J., Tominaga Y., Nakai Y., Tamai S., Mori K., Imura H.: Interleukin 6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious freely moving rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1988; 155: 1459-1463.
- 59) Oppenheim J.J., Kovacs E.J., Matsushima K., Durum S.K.: There is more than one interleukin-1. *Immunol. Today*, 1986; 7: 45-56.
- 60) Palmer J.P., Helqvist S., Spinass G.A., Mivig J., Mandrup-Poulsen T., Andersen H.U., Nerup J.: Interaction of beta cell activity and IL-1 concentration and exposure time in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes*, 1989; 38: 1211-1216.
- 61) Pandian M.R., Talwar G.P.: Effect of growth hormone on the metabolism of thymus and on the immune response against sheep erythrocytes. *J. Exp. Med.*, 1971; 134: 1095.
- 62) Pang X.P., Hershman J.M., Mirell C.J., Pekary A.E.: Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumour necrosis factor-alpha (cachectin). *Endocrinology*, 1989; 125: 76-84.
- 63) Pierpaoli W., Sorkin E.: Hormones and immunologic capacity. Effect of heterologous antigrowth hormone (ASTH) antiserum on thymus and peripheral lymphatic tissue in mice. Induction of a wasting syndrome. *J. Immunol.*, 1968; 101: 1036.
- 64) Plotnikoff N.P., Miller G.C.: Enkephalins as immunomodulators. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1983; 5: 437.
- 65) Plotnikoff N.P., Wybran J., Nimeh N.F., Miller G.C.: Methionine enkephalin: enhancement of T-cells in patients with Kaposi's sarcoma, AIDS and lung cancer. In *Enkephalin and endorphins stress and immune system*. Plotnikoff N.P, Faith R.E., Murgo A.J., Good R.A. (Eds). New York Plenum Press, 1986; 425.
- 66) Pujol-Borrel R., Todd I., Doshi M., Bottazzo G.F., Sutton R., Gray D., Adolf G.R. & Feldman M.: HLA class II induction in human islet cells by interferon-gamma plus tumour necrosis factor or lymphotoxin. *Nature*, 1987; 326, 304.

- 67) Pukel C., Baquerizo H. & Rabinovitch A.: Destruction of Rat Islet Cell Monolayers by Cytokines. Synergistic Interactions of Interferon-gamma, Tumour Necrosis Factor, Lymphotoxin and Interleukin 1. *Diabetes*, 1988; 37, 133-136.
- 68) Reichlin S, Glaser R.J.: Thyroid function in experimental streptococcal pneumonia in the rat. *J. Exp. Med.*, 1958; 107: 219-236.
- 69) Rivier C., Rivest S.: Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol. Reprod.*, 1991; 45: 523-532.
- 70) Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Plotsky P., Vale W., Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, 1987; 238: 522-524.
- 71) Sato K., Satoh T., Shizume K., Ozawa M., Han D.C., Imamura H., Tsushima T., Demura H., Kanaji Y, Ito Y., Obara T., Fujimoto Y., Konaji Y.: Inhibition of 125-I-organification and thyroid hormone release by interleukin-1, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human thyrocytes in suspension culture. *J. Clin. Endocrinol.*, 1990; 70: 1735-1743.
- 72) Sauder D.N., Carter C.S., Katz S.L., Oppenheim J.J., Epidermal cell production thymocytes activating factor (ETAF). *J. Invest. Dermatol.*, 1982; 79: 34-39.
- 73) Saxena Q.B., Saxena R.K., Adler W.H.: Regulation of natural killer activity in vivo. Effect of hypophysectomy and growth hormone treatment on the natural killer activity of the mouse spleen cell population. *Int Arch. Appl. Immunol.*, 1982; 67: 169.
- 74) Schettini G., Florio T., Meucci O., Landolfi E., Grimaldi M., Lombardi G., Scala G., Leong D.: Interleukin-1 beta modulation of prolactin secretion from anterior pituitary cells: involvement of adenylate cyclase activity and calcium mobilization. *Endocrinology*, 1990; 126: 1435.
- 75) Shalts E., Feng Y.L., Ferin M.: Vasopressin mediates the interleukin-1 alpha induced decrease in luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology*, 1992; 131: 153-158.

- 76) Sharp B.M., Matta S.G., Peterson P.K., Newton R., Chao C., McAllen K.: Tumour necrosis factor alpha is a potent ACTH secretagogue: comparison with interleukin beta. *Endocrinology*, 1989; 124: 3131-3133.
- 77) Shavit Y., Lewis J.W., Terman G.W., Gale R.P., Liebeskind J.C.: Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science*, 1984; 233: 188,.
- 78) Sims J.E., March C.J.: cDNA expression cloning of the IL-1 receptor a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*, 1988; 241: 585-589.
- 79) Skinner M.K.: Cell-cell interactions in the testis. *Endocr. Rev.*, 1991; 12: 45-77.
- 80) Smith E.M., Blalock J.E.: Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin like substances: association with leukocyte interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1981; 78: 7530.
- 81) Smith E.M., Brosnan P., Meyer W.J., Blalock J.E.: An ACTH receptor on human mononuclear leukocytes. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 312: 1266.
- 82) Smith E.M., Meyer W.J., Blalock J.E.: Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid adrenal axis. *Science*, 1982; 218: 1311.
- 83) Smith E.M., Morrill A.C., Meyer W.J., Blalock J.E.: Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature*, 19686; 321: 881.
- 84) Smith E.M., Phan M., Kruger T.E., Coppenhaver D.M., Blalock J.E.: Human lymphocyte production of immunoreactive thyrotropin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983; 8: 6010.
- 85) Spangelo B.L., MacLeod R.M., Isakson P.C.: Production of interleukin 6 by anterior pituitary cells in vitro. *Endocrinology*, 1990; 126: 582.
- 86) Spangelo B.L., Macleod R.M.: Regulation of the acute phase

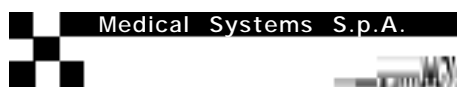
- response and neuroendocrine function by interleukin 6. *Progress in Neuroendocrinology*, 1990; 3: 167-175.
- 87) Sternberg E.M., Young W.S., Bernardini R et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1989; 86: 4771-4775,.
- 88) Sthoeger Z.M., Chiorazzi N., Lahita R.G.: Regulation of the immune response by sex hormones. In vivo effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B-cell differentiation. *J. Immunol.*, 1988; 141: 91.
- 89) Todd I, Pujol-Borrel R., Hammond L.J., Bottazzo G.F., Feldman M.: Interferon-gamma induced HLA-DR expression by thyroid epithelium. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985; 61: 265-273.
- 90) Tsagarakis S., Molly J.M.P. Rees L.M., Besser G.M., Grossman A.: Interleukin-1 directly stimulates the release of corticotrophin releasing factor rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 1989; 49: 98-101.
- 91) Uehara A., Gillis S., Arimura A.: Effects of interleukin-1 on hormone release from normal rat pituitary cells in primary cultures. *Neuroendocrinology*, 1986; 45: 343.
- 92) Uehara A., Gottschall P.E., Dahl R.R., Arimura A.: Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin-releasing factor. *Endocrinology*, 1987; 121: 1580.
- 93) Van Wounderberg A.D.: Expression of the pro-opiomelanocortin (POMC) gene. In human peripheral blood mononuclear cells. In β -endorphin and related peptides in human peripheral blood mononuclear cells: present or absent. PhD thesis University of Utrecht 1991.
- 94) Van Wyk J.J. : The effect of pituitary stalk section on the adrenal function of women with cancer of the breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1960; 20: 157.

- 95) Watson J., Mochizuki D, Interleukin 2: a class of T cell growth factors. *Immunol. Rev.*, 1980; 51: 257-278.
- 96) Weetman A.P., Rees A.J.: Synergistic effect of recombinant tumour necrosis factor and interferon gamma on rat thyroid cell growth and IA antigen expression. *Immunology*, 1988; 63: 285-289.
- 97) Weigent D.A., Blalock J.E.: Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol. Rev.*, 1987; 100: 81.
- 98) Westly H.J., Kleiss A.J., Kelley K.W., Wong P.K.Y., Yuen P.H.: Newcastle disease virus-infected-splenocytes express the pro-opiomelanocortin gene. *J. Exp. Med.*, 1986; 163: 1598.
- 99) Woloski B.M.R.N.J., Smith E.M., Meyer W.J., Fuller G.M., Blalock J.E.: Corticotrophin releasing activity of monokines. *Science*, 1985; 230: 1035-1037.
- 100) Wybran J., Appelboom T., Famaey J.P. Govaerts A.: Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine - enkephalin on normal human blood T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1979; 123: 1068.
- 101) Yasukawa K., Hirano T., Watanabe Y., Muratani K., Matsuda T., Nakai S., Kishimoto T.: Structure and expression of human β cell stimulatory factor-2 (SF-2/IL-6) gene. *EMBO J.*, 1987; 6: 2939.
- 102) Zheng R.Q.H., Abney E.R., Chu C.Q. Field M., Grubeck-Loebenstein B., Maini R.N. & Feldmann M. Detection of interleukin-6 and interleukin-1 production in human thyroid epithelial cells by non-radioactive in situ hybridization and immunohistochemical methods. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991; 83, 314-319.
- 103) Zheng R.Q.H., Abney E.R., Chu C.Q., Field M., Maini R.N., Lamb J.R. & Feldmann M. Detection of in vivo production of tumour necrosis factor-alpha by human thyroid epithelial cells. *Immunology*, 1992; 75, 456-462.

Indice

Editoriale.....	pag. 3
Introduzione.....»	5
Effetti esercitati dagli ormoni sulle funzioni immunitarie e sulla produzione ed attività delle citochine.....»	6
Effetti dei peptidi derivati dalla Pro-opiomelanocortina sul sistema immunitario.....»	6
Effetti degli ormoni ipotalamo-ipofisari sulla funzione immunitaria	9
Effetti degli steroidi sessuali sulla funzione immunitaria ..»	10
Azioni svolte dalle citochine sulle principali funzioni endocrine	11
Generalità sulle citochine.....»	11
Interleuchina 1.....»	12
Interleuchina 2.....»	13
Interleuchina 6.....»	13
Tumor necrosis factor.....»	13
Azioni delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ..»	14
Azioni delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ..»	16
Azioni delle citochine sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide ..»	17
Azioni delle citochine sul pancreas endocrino	18
Produzione linfocitaria di ormoni.....»	20
Produzione linfocitaria dei peptidi derivati dalla pro- opiomelanocortina	20
Possibile ruolo dell'ACTH di origine linfocitaria.....»	22
Produzione di citochine da parte di cellule endocrine.....»	27
Implicazioni fisiopatologiche dell'esistenza di un circuito integrato	28
Alterazioni della funzione endocrina in corso di infezione ed infiammazione	28
Stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.....»	28
Stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide	28
Inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.....»	29
Influenza delle variazioni ormonali sul decorso delle malattie	29
Conclusioni.....»	31
Bibliografia	32
Indice	43

Collana Caleidoscopio - Ed. Italiana



1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83.
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83.
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83.
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84.
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84.
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesità*. Settembre '84.
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La b-endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86.
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterin nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M., Biordi L., Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Basaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Maggio '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni. Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Giugno '94.



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 12, numero 90

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater



Editore

Medical Systems S.p.A.

Consulenti di Redazione

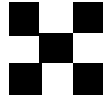
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Carmen Tiberti

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi



.....IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 809070.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Español, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa

ALGRAPHY S.n.c.
Passo Ponte Carrega, 62 R. - Genova
tel. 010/866272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Giugno 1994
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)