

ПОВЕЗАНОСТ ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗНЕ ОСОВИНЕ И ТИМУСА, ИМУНОМОДУЛАЦИЈА ХОРМОНИМА

Љиљана МАРКОВИЋ

Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Савршено пројектован и беспрекорно створен систем жлезда са унутрашњим лучењем прецизно регулише најделикатније имунске процесе. Између неуроендокриног и имунског система постоји комуникација преко цитокина, пептидних неуротрансмитера и пептидних хормона, који у оба система делују преко истих рецепторских молекула. Неуроендокрина контрола тимуса је врло комплексна, уз истовремено постојање интратимичке секреције хипофизних хормона, као и експресију одговарајућих рецептора на тимусним ћелијама. Осовина хипоталамус–хипофиза–гонаде–тимус (ХХГТ) делује по принципу негативне повратне спреге тако што тимозин бета 4 подстиче лучење АСТН. То смањује ниво полних стероида, а повећава лучење тимусних хормона. Дејство хормона раста на бластогени одговор Т-лимфоцита у култури је дозно зависно. Тиреоидни хормони утичу на секрецију тимулина и смањују супресорске лимфоците у Грејвсовој болести. Естроген подстиче развој и сазревање тимоцита. И целуларни и хуморални имунски одговор код одраслих здравих жена је јачи него код мушкараца исте доби, што значи да постоји полни диморфизам. Хормони су, несумњиво, снажни имуномодулатори, будући да утичу на функције имунског система и у здрављу и у болести.

Кључне речи: хипоталамус, хипофиза, тиреоидеја, тимус, имуномодулација.

Болести долазе из царства природе, а излечења из царства духа.

Парацелзус

УВОД

Савршено пројектован и беспрекорно створен систем жлезда са унутрашњим лучењем прецизно регулише најделикатније имунске процесе. Између неуроендокриног и имунског система постоји комуникација преко цитокина, пептидних неуротрансмитера и пептидних хормона, који у оба система делују преко истих рецепторских молекула [1, 3, 4]. Хормони и неуропептиди су снажни имуномодулатори (Схема 1).

Када је Ханс Сели саопштио хипотезу да организам на стресогене стимулусе одговара стандардном хормонском реакцијом, тј. хипофизно-адренкортикалном активацијом, коју је назвао општим адаптационим синдромом (ОАС), сматрао је да се ОАС састоји од тријаса: хипертрофије надбубрежних жлезда, инволуције тимуса и улцерација дуж гастроинтестиналног тракта [2, 3, 6]. Данас је познато да овај тријас представља у ствари пример маладаптације, а не адаптације [2].

У регулацији хомеостазе хипоталамус учествује примањем информација директно из унутрашње средине и директним деловањем на унутрашњу средину, што се разликује од других система, који делују на спољашњост [2, 3, 5].

Једна од најзначајнијих функција хипоталамуса је, с једне стране, његово учешће у регулацији ендокриног система и хипофизе, а, с друге стране, учешће у регулацији имунског система. Улога хипоталамуса, као центра који регулише функције ендокриног система, повезана је са чињеницом да се у овој области упоредо налазе типични неурони, који своје поруке преносе неуротрансмисијом, и неуросекрети-

оне пептидергичне ћелије. Аксонски завршеци пептидергичних ћелија налазе се у близини капилара, у које ослобађају свој садржај, или то чине индиректно – секрецијом неурохормона који делују на аденохипофизу [2, 4].

Осовина хипоталамус–хипофиза–гонаде–тимус (ХХГТ) делује по принципу негативне повратне спреге тако што тимозин бета 4 подстиче лучење АСТН. То смањује ниво полних стероида, а повећава лучење тимусних хормона. Интерлеукин 1 из моноцита и ефекторских лимфоцита преко инхибиторних фактора делује на хипоталамус и хипофизу и има по-

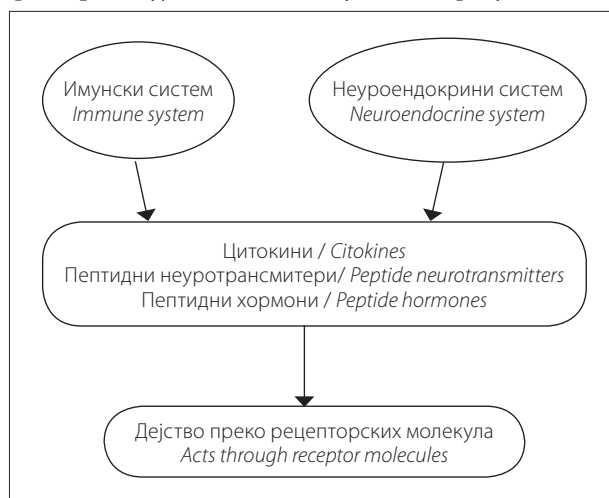


СХЕМА 1. Комуникација имунског и неуроендокриног система обавља се цитокинима, неуротрансмитерима и пептидним хормонима преко истих рецепторских молекула [3].

SCHEME 1. There is communication between immune and neuroendocrin system via cytokines, neurotransmitters and peptide hormones, acting through the same receptor molecules [3].

зитивно повратно дејство на лучење коре надбубрега [11]. Тимус је физиолошки под неуроендокрином контролом. Ниво одређених пептидних хормона и неуропептида у циркулацији обезбеђује серију биолошких функција, како микросредине тимуса, тако и лимфоидних ћелија у тимусу [5, 8, 9].

Интеракција неуроендокриног система и тимуса

Имуномодулација хормонима

Пептидни хормони утичу на функције имунског система и у здрављу и у болести. Ендокрине, паракрине и аутокрине функције везане за пептидне хормоне и неуропептиде контролишу физиолошке процесе у тимусу. Неуроендокрина контрола тимуса је врло комплексна, уз истовремено постојање интратимичке секреције хипофизних хормона и експресије одговарајућих рецептора на тимусним ћелијама. Паракрина и аутокрина секреција пролактина такође утиче на контролу физиолошких функција тимуса.

Хормон раста стимулише интратимички *T*-ћелијски саобраћај и делимично зависи од међудејстава у екстрацелуларном матриксу. Хормон раста подстиче адхезију тимоцита на тимусне епителијалне ћелије. Праћењем обележених *CD4* и *CD8* лимфоцита, установљено је да је после давања хормона раста више њих изашло из тимуса [7, 8]. Хипофизитис код пацова настаје као реакција на хормон раста, тиротропин и лутеинизирајући хормон као антиген [5, 12]. Естроген подстиче развој и сазревање тимоцита помоћу многих механизма, између осталих, преко остеопротегеринског лиганда (ОПГЛ) [10]. Кастрација код људи и животиња води увећању периферних лимфних чворова и слезине, учесталијој појави болести транспланта у односу на домаћина (*GVH*), скраћује време одбацивања кожног транспланта и смањује одговор *T*-лимфоцита на митогену стимулацију *in vitro* [3, 12]. Дакле, ако нема полних жлезда, имунски одговор јединке је појачан.

Ефекат гонадектомије на хуморални имунитет је контроверзан, а сва испитивања сагласна су у томе да жене имају виши титар свих класа циркулишућих антитела него мушкарци [3, 12]. Давање естрогена подстиче стварање антитела у циркулацији. И целулари и хуморални имунски одговор код одраслих здравих жена јачи је него код мушкараца исте доби. Имуни одговор је различит код полова, тј. постоји полна диморфиза [12], међутим, до пубертета се та разлика не примећује [4, 5]. Имуни одговор код носећих жена битно се разликује од жена које нису гравидне. Реакције касне преосетљивости, мерене туберкулинским тестом, знатно су слабије, као и лимфоцитни одговор на стимулацију фитохемаглутинином (ФХА) у мешаној лимфоцитној култури. Од три месеца до шест месеци након порођаја аутоимунске болести, Хашимотов тиреоидитис и Базедовљева болест, погоршавају се. Уочено је да терапијска супституција хормонима у менопаузи смањује каснију преосетљивост коже. Естрогени такође скраћују време одбацивања транспланта и све реакције где учеству-

ју ефекторски *T*-лимфоцити. Активност *NK* ћелија и *T*-лимфоцита се смањује деловањем естрогена, као и ослобађањем тимусних хормона [3, 12, 25].

Бурзектомија и тимектомија у патогенези ендокринопатија

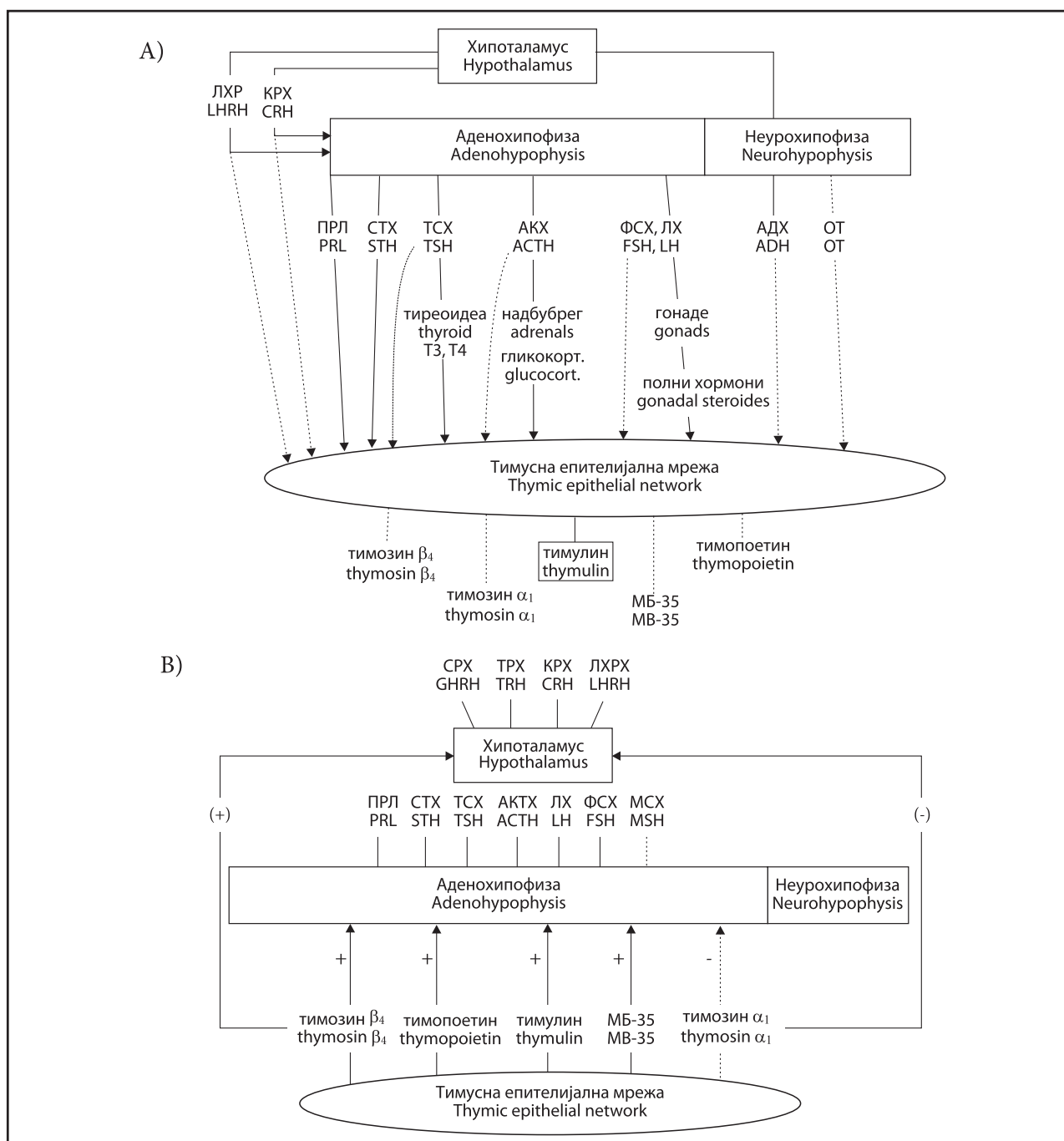
Неонатална бурзектомија смањује спонтани развој тиреоидитиса, сугеришући значај антитела у патогенези оштећења [11]. Парадоксално, уклањање тимуса на рођењу погоршава болест, указујући на контролну улогу *T*-супресора [12]. Познато је да бурзектомија код пилића *OS* соја који су се тек излегли смањује запаљењске лезије штитне жлезде, док тимектомија изазива егзацербацију већ спонтано насталог тиреоидитиса [13]. Аблација *T*-ћелијске популације код пилића убризгавањем антипилећег *T*-ћелијског серума потпуно спречава стварање антитиреоидних антитела и запаљење жлезде.

BioBreeding-Worcester (BB-W) пацови спонтано добијају инсулин-зависни дијабетес мелитус и лимфоцитни тиреоидитис (ЛТ). Истраживања су показала да *BB-W (Saitama-Tokyo colony)* пацови добијају ЛТ око 10. недеље старости [2, 13]. Код њих се ниво серумског ТСХ повећава током развоја ЛТ, док ниво тиреоидних хормона остаје нормалан. То значи да овај сој пацова има супклинички хипотиреоидизам. Експериментални лимфоцитни тиреоидитис са хипотиреоидизмом није утицао на масу ни морфологију тимуса, нити на постотак *CD4*⁺ и *CD8*⁺ тимоцита [14, 15].

Код *Buffalo (Buf)* пацова неонатална тимектомија олакшава спонтани настанак ЛТ. У истраживањима где је комбинована тимектомија са повећаним уношењем 0,05% раствора јодида у пијаћој води током 12 недеља пацови су оболевали од ЛТ, у серуму је био повишен ниво ТСХ, као и титар антитиреоглобулинских антитела, слично као код интраперитонеалног уношења јодида [14, 15].

Диферентовање епителних ћелија тимуса

Епител тимуса је главна компонента тимусне микросредине, која обезбеђује важне ране фазе *T*-ћелијске диференцијације. Тимусна епителна мрежа је веома хетерогено ткиво и фенотипски и морфолошки, тако да свака подгрупа сродних тимусних епителних ћелија (ТЕЋ) има специфична дејства на диферентовање тимоцита. Матичне ћелије, претходнице *T*-лимфоцита, миграцијом из костне сржи у тимус пролазе комплексан процес сазревања, да би потом мигрирале у *T*-лимфоцит-зависне *T*-зоне периферних лимфних органа. Овај процес диферентовања исказује се појединачном експресијом различитих мембранских маркера због реаранжмана гена *T*-ћелијског рецептора. Даља миграција и диферентовање већине лимфоцита тимуса прекинути су апоптозом током негативне селекције. Лимфоцити који су „спасени смрти”, као резултат позитивне селекције, обезбеђују главнину *T*-ћелијског репертоара. Овај кључни догађај диферентовања у тимусу обезбеђен је тиму-



СЛИКА 1. Међусобна хормонска повезаност хипоталамо-хипофизне осовине и тимусног епитела.
 А) Доказани утицаји хипоталамо-хипофизних хормона на ендокрину функцију тимуса приказани су пуном линијом, а вероватни испрекиданом. Ови утицаји могу се вршити директно на тимусне епителне ћелије или преко циљних жлезда чији хормони делују на те ћелије.
 Б) Утицај тимусних хормона на хипоталамо-хипофизну осовину. Тимусни пептиди могу имати директно дејство и на хипоталамус и на хипофизу. То може бити позитивно (+) или негативно (-) дејство, у зависности од тимусног пептида. Дејства меланостимулирајућег хормона и соматотропин рилизинг хормона још треба потврдити.

FIGURE 1. Hormonal interactions involving the hypothalamus-pituitary axis (H-P) and the thymic epithelium.
 A) The influence of H-P derived hormones on thymic endocrine activity, as fully demonstrated (solid arrow) or partially demonstrated (dotted arrow). These interactions may occur directly on thymic epithelial cells, or via target glands that release their hormones, which in turn act upon these cells.
 B) The influence of thymic hormones on the H-P axis. Thymic peptides can exert direct effect both on pituitary and hypothalamic cells. In addition, the release of hypothalamic or pituitary hormones can be positively (+) or negatively (-) triggered depending upon the thymic peptides. Putative effects on melanocyte-stimulating hormone or growth hormone releasing hormone remain to be demonstrated.

CPX – соматотропин рилизинг хормон, ЛРХ – лутеотропин рилизинг хормон, КРХ – кортикотропин рилизинг хормон, СТХ – соматотропни хормон раста, ТСХ – тиреостимулирајући хормон, АКХ – адренокортикотропни хормон, ПРЛ – пролактин, Т3 – тријод тиронин, Т4 – тироксин, ФСХ – фоликулостимулирајући хормон, МСХ – меланостимулирајући хормон, ВП – вазопресин, ОТ – окситоцин, МБ-35 – пептидна компонента тимозина, ТРХ – тиреотропин рилизинг хормон (према подацима *Dardene* и *Savino*, 1994)

GHRH – growth hormone releasing hormone, LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone, CRH – corticotropin releasing hormone, STH – somatotropin hormone, TSH – thyroid-stimulating hormone, ACTH – adreno-corticotropin releasing hormone, PRL – prolactin, T3 – triiodothyronine, T4 – thyroxine, FSH – follicle-stimulating hormone, MSH – melanocyte-stimulating hormone, AVP – arginine vasopressin, OT – oxytocin, MB-35 – peptide component of thymosin, TRH – thyrotropin-releasing hormone (according to *Dardene* and *Savino*, 1994)

сном микросредином, тродимензионалном мрежом која садржи тимусне епителне ћелије (ТЕЋ), макрофаге и дендритичне ћелије, као и елементима ванцелуларног матрикса [9, 23].

Фенотипизација хетерогене микросредине тимуса пацова је коришћењем антикератинских антитела показала изразиту хетерогеност ћелија тимусног епитела у поређењу са мезенхималном стромом [9]. Кортикалне ћелије исказују антиген *gp200-MP6*, који је важан у диференцијацији тимоцита [10]. Деловање ТЕЋ и тимоцита је узајамно, те представља важан унутрашњи биолошки циклус [1, 23]. Процес диферентовања исказује се појединачном експресијом различитих мембранских маркера (*Thy-1+*, *A2B5+*, *TT+*, *UJ13/A+*, *UJ127.11+*, *UJ167.11+*, *UJ181.4+*, *common leukocyte antigen – CLA+*) [8, 12], због реаранжмана гена *T*-ћелијског рецептора (ТЋР) [7, 8, 12]. То се исказује секрецијом различитих полипептида, тимусних хормона и цитокина, односно остваривањем међућелијског контакта као интеракције међу класичним адхезионим молекулама, што обезбеђује међуделовање протеина класе ГХК (исказаних на ТЕЋ), и ТЋР у склопу одговарајућих *CD4* или *CD8* молекула [22].

Тимусни хормони, неуропептиди и хормони

Зна се да су хормони тимуса модулатори *T*-ћелијског диферентовања и да су показали имуностимулишући ефекат код бројних клиничких случајева. Међу њима су изоловани тимулин, тимозин α_1 и β_4 , тимопоетин и тимички хуморални фактор γ_2 [7]. Уз остале функције већина ових хормона активира и терминалну деоксинуклеотидил трансферазу (*TdT*) у незрелим тимоцитима, као и исказивање ћелијског маркера *Thy-1* [7]. Ефекти неуроендокриних фактора су плејотропни и доводе до модулације експресије многих гена на различитим ћелијама, без обзира на то којим путем су започети. Тимусни неуроендокрини полипептиди су извор сопствених антигена презентованих са ГХК молекулама при диференцијацији хематопоетских стем ћелија.

Осим тога, многе функције *T*-лимфоцита, пре свега помажућа и супресорска, бивају модификоване тимусним пептидима, што доводи до промене у врсти цитокина и у ћелијској пролиферацији. Показало се да на секрецију тимулина утичу бројни природни и експериментални услови. Употреба антитимулинских моноклонских антитела мења ниво тимулина, регулишући његову секрецију у ТЕЋ *in vivo* и *in vitro* [7, 8].

Тиреоидни хормони утичу на секрецију тимулина, чак и код старијих људи, што зависи од *de novo* стварања тимулина, док *in vitro* може бити спречено давањем циклохексамида [21]. У инфилтрату штитњаче болесника са тиреоидитисом има пропорционално мање укупних *T*-лимфоцита и *CD4+* ћелија него у периферној крви [17], што ми нисмо потврдили у нашем оригиналном експерименталном моделу лимфоцитног тиреоидитиса [14, 15]. Повећан је постотак *B*-лимфоцита, што одговара постојању герминативних центара у жлездама. Лимфоцити изоловани из ових ткива стварају *IgG* и тиреоидна антитела у култури без митогенског подражаја [12]. *B*-лим-

фоцити болесника са аутоимунским тиреоидитисом стварају антитела на тиреоглобулин ако су истовремено стимулирани *PWM* и антигеном тиреоглобулина. Ово указује на то да је штитњача главно место синтезе тиреоидних антитела, мада се антимикрозомална и антитиреоглобулинска антитела стварају и у дубоким вратним лимфним жлездама, као и у костној сржи. Код оболелих од тиреоидитиса углавном је нормална функција супресорских лимфоцита [13, 14]. Модификованим тестом инхибиције миграције са *T*-лимфоцитима показано је да постоји антиген-специфична супресија [19]. Ови механизми су оштећени код болесника са аутоимунским тиреоидитисом [20, 25].

Поред тога класични хипофизни хормони, као што су пролактин и хормон раста, регулишу секрецију тимулина у организму, како код људи, тако и код мишева и паса. Код људи у стањима хиперфункције аденохипофизе долази до раста нивоа тимулина у серуму [21]. Смањено лучење хормона раста код деце удружено је са ниским нивоом серумског тимулина, а терапија хормоном раста поправља и ендокрине функције тимуса [21]. Хормони хипофизе делују директно на ТЕЋ, што је посматрано на чистим ћелијским линијама ТЕЋ у култури, а показано је и постојање специфичних рецептора на њима за сваки хормон. Неоспорно је да и тимусни хормони такође утичу на стварање пептидних хормона и неуропептида (Слика 16).

Први подаци потичу из експеримената на атимичним мишевима, код којих је измерен значајно низак ниво серумског пролактина и хормона раста, као и гонадотропних хормона, лутеотропног и фоликуло-стимулирајућег хормона. Тимопентин, синтетички, биолошки активан пентапептид из тимопоетина, подстиче стварање деривата проопиомеланокортина, као што су *ACTH*, β ендорфин и β липотропин, али не мења ниво *LH*, *ФСХ*, *ТСХ*, пролактина, као ни хормона раста [28]. Тимозин α_1 може *in vivo* да утиче на секрецију *ТСХ*, *ACTH* и пролактина, али не и на ниво хормона раста [13]. Ови утицаји се одвијају кроз хипоталамичке путеве, док се стварање одговарајућих хормона ослобађања у хипоталамичким неуронима смањује *in vitro* условима, где је култивисан медијални базални део хипоталамуса са тимозином α_1 [13].

Тимулин *in vitro* условима при перфузији хипофизе пацова олакшава стварање хормона раста и пролактина, а мање утиче на ослобађање *ТСХ* и *LH* [16]. Студије на деци су показале да давање тимопоетина повећава ниво серумског кортизола и *СТХ* [8]. Трансформишући фактор раста бета подстиче стварање надбубрежних стероида код фетуса [19]. Такође, на лучење разних хормона тимопоетин делује и преко никотинских ацетилхолинских рецептора [22]. То деловање објашњава налазе да тимопоетин може да утиче на промену понашања животиња које имају тумор. Поред дејства хормона на ендокрину функцију тимуса, и други видови физиолошких функција ТЕЋ могу се модификовати хормонима и неуропептидима, што показује њихов плејотропни утицај на тимусни епител. Тиреоидни хормони и хормони хипофизе увећавају број лиганада и рецептора ТЕЋ [23].

Експресија хормонских рецептора на тимусним ћелијама

Разним методолошким поступцима показало се да ТЕЋ и/или лимфоцити тимуса имају рецепторе (или везна места) за поменуте молекуле, што је показано у табели 1. Најновија истраживања су показала да се у тимусу стварају молекули дефинисани као хормони и неуропептиди. У тимусним ћелијама су имунолошким методама одређени хормони хипофизе: хормон раста, пролактин, АСТН, ТСХ, ФСХ и ЛХ [23].

ТАБЕЛА 1. Интратимусни рецептори за пептидне хормоне и неуропептиде.

Хормони	ТЕЋ	Тимоцити
СТН	+	+
пролактин	+	+
T ₃	+	+
β-ендорфин	+	+
вазопресин	-	+
окситоцин	-	+

Установљено је да за пролактин, ЛХ, СТХ и вазопресин у тимусу постоји специфичан весник РНК. Као и класична неуроендокрина ткива, и тимус поседује специфичне ћелије за стварање појединих хормона. На пример, пролактин стварају лимфоцити у тимусу, а окситоцин ТЕЋ. Типични „рилизинг“ (*releasing*) хормони хипоталамуса, као што су хормон који ослобађа кортикотропин и хормон који ослобађа лутеотропин (*LTRH*), такође су нађени у тимусу.

ЗАКЉУЧАК

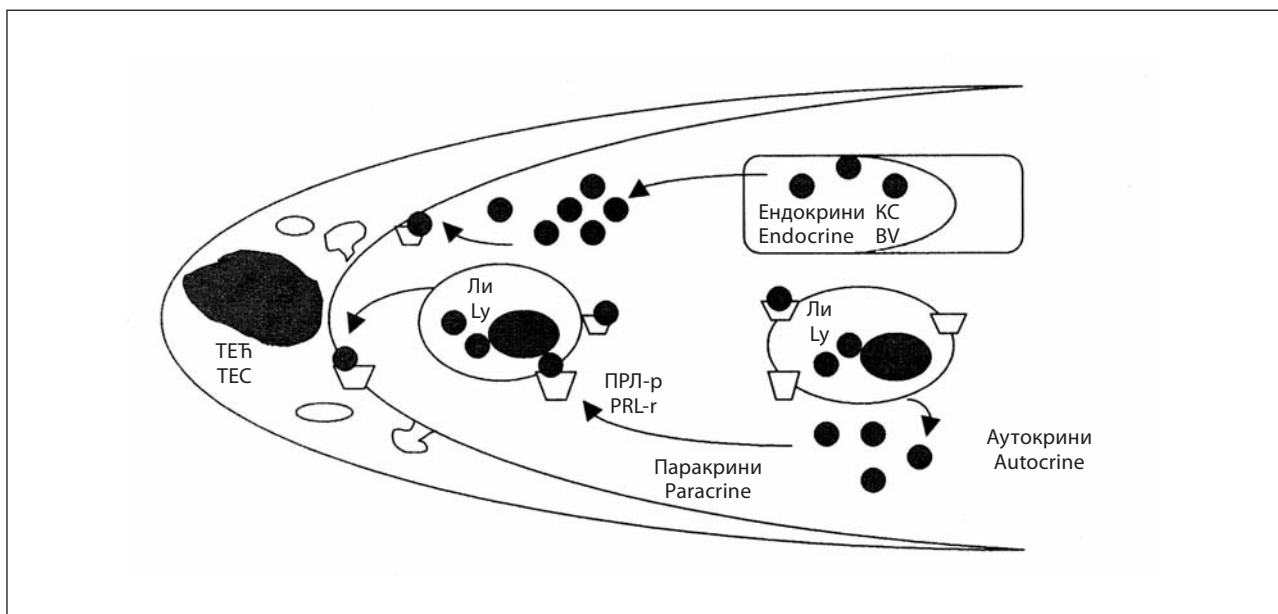
Неуроендокрина контрола тимуса је врло комплексна, уз истовремено постојање интратимичке секреције хипофизних хормона, као и експресије одговарајућих рецептора на тимусним ћелијама. Осим класичне ендокрине контроле, приказане на сликама 1а и 1б, паракрина и атокрина секреција, рецимо, пролактина (Слика 2), такође утиче на контролу физиолошких функција тимуса [24].

Без обзира на који начин делују неуроендокрини фактори, учинци њихових дејстава су плејотропни и доводе до промене у експресији појединих гена у одређеним ћелијама [27]. Ова хипотеза је поткрепљена подацима истраживања која су показала да генски реаранжман ТБР није потпуно случајан, већ да може бити измењен естрадиолом, *CsA* и *IL-4*.

Лечење овако комплексних поремећаја биће нам лакше ако имамо на уму истину потврђивану два миленијума, а која каже да је „болест време Божје посете“ [30].

ЛИТЕРАТУРА

- Grossman CJK. Immunoendocrinology. In: Roitt IM, Brostoff J, Male D. Autoimmunity and autoimmune disease in immunology. Churchill Livingstone, Melbourne, 1989; 40-52.
- Protic S. Uloga hipotalamusa u neuroendokrinnoj regulaciji. U: Opšta patološka fiziologija. Beleslin B, Jovanović B i sar (ur), Medicinske komunikacije, Beograd, 1997; 43-60.
- Blalock JE. Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine systems. Ann NY Acad Sci 1994; 741:292-8.



СЛИКА 2. Могући начин деловања секретованог пролактина на тимусне ћелије (као модел дејства других пептидних хормона). Пролактин из хипофизе или из тимоцита има ендокрини, паракрини и аутокрини утицај на тимусне епителне ћелије и тимоците преко специфичних рецептора пролактина. Уз остале ефекте може да поспеши лучење тимулина из тимусних епителних ћелија.

FIGURE 2. Possible secretion pathways for prolactin action on thymic cells. Prolactin secreted by pituitary cells or thymocytes exerts endocrine, paracrine and autocrine influence on thymic epithelial cells and thymocytes via specific prolactin receptors. This may enhance the secretion of thymulin by thymic epithelial cells.

КС – крвни судови, Ли – тимоцити, ТЕЋ – тимусне епителне ћелије, ПРЛ – пролактин, ПРЛ-р – рецептори пролактина; крупне тачке = ПРЛ, ситне тачке = тимулин

BV – blood vessel, Ly – thymocytes, TEC – thymic epithelial cells, PRL – prolactin, PRL-r – prolactin receptors; large dots = PRL, small dots = thymulin

4. Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock. *J Exp Med* 2002; 195(6):F25-8.
5. Janković BD, Isaković K, Mičić M. The thymus-hypophysis interaction in the developing chicken embryo: thymic epithelial cells in hypophysectomized embryos. *Adv Exp Med Biol* 1982; 149: 343-8.
6. Sikić B, Čupić D. Stres – opšti adaptacioni sindrom. U: Opšta patološka fiziologija. Beleslin B, Jovanović B i sar. (ur), Medicinske komunikacije, Beograd, 1997; 60-9.
7. Dardene M, Savino W. Control of thymus physiology by peptide hormones and neuropeptide. *Immunol Today* 1994; 15(11): 518-23.
8. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotto S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol* 2002; 55(5):442-52.
9. Čolić M, Matanović D, Hegediš L, Dujić A. Immunohistochemical characterization of rat thymic non lymphoid cells. Epithelial and mesenchymal components defined by monoclonal antibodies. *Immunology* 1988; 65:277-84.
10. Mičić M, El Deeb S, Čolić M, Isaković K. Expression of antigens on rat thymic epithelial cells during ontogenesis. *Dev Comp Immunol* 1991; 15(4):443-50.
11. Armstrong MD, Klein JR. Immune-endocrine interactions of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis: integration, communication and homeostasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001; 49(3):231-7.
12. Grossman CJ. Are there underlying immune neuroendocrine interaction responsible for immunological sexual dimorphism? *Prog Neuro Endocrin Immunol* 1990; 3:75-81.
13. Sakagushi S, Rose NR. Immune mechanism in autoimmune disease of endocrine organs. In: *Diagnosis of pathology of endocrine diseases*. Mendelson G ed., Philadelphia, 1998; 619-64.
14. Marković Lj. Mehanizmi indukcije eksperimentalnog tireoiditisa kalijum-jodidom u pacova. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1996.
15. Stanković AK, Marković Lj, Vujić D, Đorđević-Denić G, Isaković K. Induction of thyroiditis in rats by intraperitoneal administration of potassium iodine. Abstract of 11th European Immunology Meeting, Helsinki, 1991.
16. Milićević Z, Mičić M, Isaković K, Milićević NM, Mujović S. Effects of neonatal gonadectomy on the differentiation of prolactin and growth hormone cells in the chicken adenohypophysis: a quantitative electron microscopic study. *Poult Sci* 1987; 66(4):741-51.
17. Milenković L, McCann SM. Effects of thymosin abandoning alpha-1 on pituitary hormone release. *Neuroendocrinology* 1992; 55:14-9.
18. Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, Mulligan K, Barbour JD, Schmidt D, et al. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS* 2002; 16(8):1103-11.
19. Stanković AK, Din LD, Parker CRJ. Effects of transforming growth factor-beta on human fetal adrenal steroid production. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 99:145-51.
20. Homo-Delarche F, Dardenne M. The neuroendocrine-immune axis. *Springer Semin Immunopathol* 1993; 14(3):221-38.
21. Murphy WJ, Longo DL. Growth hormone as an immunomodulating therapeutic agent. *Immunol Today* 2000; 21(5):211-3.
22. Kanariou M, Huby R, Ladyman H, Čolić M, Sivolapenko G, Lampert I, Ritter M. Immunosuppression with cyclosporin A alters the thymic microenvironment. *Clin Exp Immunol* 1989; 78(2):263-70.
23. Čolić M, Vučević D, Gašić S, Popović P, Milosavljević P. Biochemical and functional characterization of a molecule expressed by a subset of thymic medullary epithelial cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47(1):33-42.
24. De Mello-Coelho V, Savino W. Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. *Dev Immunol* 1998; 6(3-4):317-23.
25. Rose NR, Lorenci M, Lewis M. Endokrine bolesti. U: *Osnovna i klinička imunologija, Savremena administracija*, Beograd, 1987; 583-91.
26. Li CL, Toda K, Saibara T, Zhang T, Ono M, Iwasaki S, et al. Estrogen deficiency results in enhanced expression of Smoothened of the Hedgehog signaling in the thymus and affects thymocyte development. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(6):823-33.
27. Cummings KJ, Gray SL, Simmons CJ, Kozak CA, Sherwood NM. Mouse pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP): gene, expression and novel splicing. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 192(1-2):133-45.
28. Watanabe K, Tada H, Shimaoka Y, Hidaka Y, Tatsumi K, Izumi Y. Characteristics of experimental autoimmune hypophysitis in rats: major antigens are growth hormone, thyrotropin, and luteinizing hormone in this model. *Autoimmunity* 2001; 33(4):265-74.
29. Brelinska R, Paczkowska A, Kowalska K, Jaroszewski J. Lympho-epithelial interactions in rat thymus during pregnancy. Age-related changes in rat thymic epithelial cells. *Folia Histochem Cytobiol* 2002; 40(2):173-4.
30. Sv. Teofan Zatvornik. Bolest, lečenje, smrt, život posle smrti, vaskrsenje (Iz pisama bolesnim duhovnim čadima). U: *Kako pomoći bolesnima*, Prot. Sergej Filimonov, Svetigora, Cetinje, 2000.

INTERACTION INVOLVING THE THYMUS AND THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY AXIS, IMMUNOMODULATION BY HORMONES

Ljiljana MARKOVIĆ

Institute for Pathophysiology, School of Medicine, University of Beograd, Srbija

*The ailments do come from the realm of the nature and the cure
comes from the realm of the spirit.*

Paracelsus

ABSTRACT

Perfectly projected and impeccably created, the endocrine system precisely regulates the most delicate immune processes. The immune and neuroendocrine systems are two essential physiological components of mammalian organisms important for protection from the infection and disease on one hand, and on the other, for regulation of metabolism and other physiological activities; namely, the evidence has been found indicating that there is active and dynamic collaboration of these systems in the execution of their designated functions [1, 2, 4]. These interactions occur at many stages of embryonic and neonatal development, and they are a continual part of normal homeostatic balance necessary to preserve health. There is communication between neuroendocrine and immune system via cytokines, neurotransmitters and peptide hormones which act, in both systems, through the same receptor molecules (Scheme 1). Many investigators have reported the increased thymic weight in experimental animals due to both castration and adrenalectomy [4]. The discovery from 1898 revealing that thymus was enlarged in castrated rabbits has been considered the embryo of hybrid medical discipline, i.e. the immunoendocrinology [1]. In the actual literature, at least in that available to us, it has not been noted that the appearance of the eunuchs, i.e. the castrates, stimulated the analytical approach to this phenomenon.

Endocrine influences appear to be a part of bidirectional circuitry, namely, thymic hormones also regulate the release of hormones from the pituitary gland. Physiologically, thymus is under neuroendocrine control. It is apparent that the circulating levels of distinct peptide hormones are necessary to maintain a series of biological functions related both to microenvironmental and lymphoid cells of the organ. The neuroendocrine control of the thymus appears to be extremely complex, with apparent presence of complete intrathymic biological circuitry involving the production of pituitary hormones, as well as the expression of their respective receptors by thymic cell [7-9]. The influence of gonadectomy on the humoral immunity has been controversial. All investigations agree that women have higher titres of all classes of circulating antibodies than men [1, 3]. The application of estrogens stimulated the formation of antibodies in the circulation [17]. Then, if there were no sex glands, the immune response of the individual would be enhanced. Both the cellular and the humoral immune response is more powerful in the adult normal women than in men of the same age. The immune response is different in different sexes meaning that there is a sexual dimorphism. This difference has not been noted before the puberty [4].

It has been noticed that the substitution therapy has alleviated the late skin hypersensitivity [9]. The estrogens have also curtailed the rejection time of the transplant and all reactions in which T-effector lym-

phocytes have been involved. NK-cells and T-lymphocytes activities have been decreased by the action of estrogens, as well as the release of thymus hormones [27].

Cortical RE cells express a surface antigen, gp200-MR6, which plays a significant role in thymocyte differentiation [7, 9]. Irrespectively of which pathway may be triggered by neuroendocrine factors, the effects are pleiotropic and result in modulation of the expression of several genes in different cell types. Thymic neuroendocrine polypeptides are the source of self-antigens presented by MHC molecules enabling the differentiation of haematopoietic stem cells [10]. Thymic nurse cells also produce thymosins beta 3 and beta 4 and display a neuroendocrine cell specific immunophenotype (IP): Thy-1+, A2B5+, TT+, TE4+, UJ13/A+, UJ127.11+, UJ167.11+, UJ181.4+ and presence of common leukocyte antigen (CLA+) [7, 16]. GH enhances thymocyte release from TNCs, as well as the reconstitution of these lymphoepithelial complexes [11]. Similar to its role as a regulator of bone metabolism through regulating osteoprotegerin (OPG) production, the estrogen is involved in the processes of thymocyte development although aromatase mRNA has not been detectable in the thymus. While the increase of TNC number during lactation may be linked to the process of reconstruction of the thymic lymphoid population, the increased activity of lymphoepithelial interactions on GD14 may be associated with thymic engagement in pregnancy-induced immune processes [27, 29]. The major antigens in the experimental autoimmune hypophysitis in rats are growth hormone, thyrotropin, and luteinizing hormone [12].

The intrathymic T-lymphocyte selection is a complex, multistep process, influenced by several functionally specialised RE cells and under immuno-neuroendocrine regulation control reflecting the dynamic changes of the mammalian organism. In HIV-1-infected adults treated with growth hormone [25], thymic mass and circulating naive CD4 T cells are increased. The treatment would be easier for the diseased, as well as to us, the physicians, if we were aware of two millennia old wisdom - that the disease is a visit of God.

Key words: hypothalamus, pituitary, thymus, hormones, immunomodulation.

Ljiljana MARKOVIĆ
Institut za patološku fiziologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1a, 11000 Beograd
Tel: 011 316 03 81
E-mail: docmarkovic@yubc.net