

NÖROİMMUNOMODÜLASYON ve İMMUN SİSTEMİN ASİMETRİK SEREBRAL KONTROLÜ

Dr. Şenol DANE (x)

ÖZET :

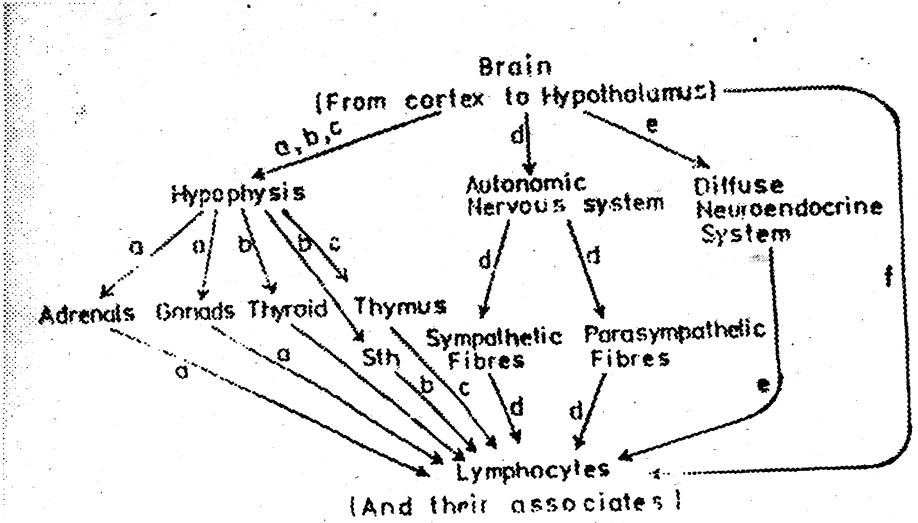
Nöroimmunomodülasyon immün sistemin sinir sistemi tarafından düzenlenmesi olarak tarif edilmektedir. Bu konu birçok deneysel çalışma ile ortaya konmuştur. İmmün sistemin asimetrik serebral kontrolü ise yeni ve ilginç bir konudur. Bu makalede, bu konuda yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöroimmunomodülasyon, immün sistem, hemisferik asimetri.

Nöroimmunomodülasyon, immün sistemin sinir sistemi tarafından düzenlenmesi anlamına gelir. İmmün mikroçevre, immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemlerin yapısal ve humoral komponentlerinden oluşan bir multisistem olarak tarif edilmiştir (1,2). Santral sinir sisteminin, timus ve diğer lenfoid organları zengin bir nöronal ağ ile innerve ettiği belirlenmiştir (3,4,5). Ayrıca sempatik innervasyon yolu ile sinir sistemi ve immün sistem arasında fonksiyonel bir ilişkinin varlığı tesbit edilmiştir (6).

Santral sinir sistemi ile immün sistem arasındaki ilişkiler Jankoviç ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir(7) (Şekil 1).

Nöroimmunomodülasyonun Şekil 1'de gösterildiği gibi birçok yollar ile gerçekleştirildiği ileri sürülmüştür. Bunu destekleyen çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir. Stres durumlarında salgılanan hormonların immün sistemi regüle edici aktiviteleri bulunmuştur (8). Büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının immün mekanizmaları etkilediği gösterilmiştir (9,10,11,12). Doğumda timusu çıkarılmış sıçanlara, timus extresi vermenin onları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, timusun hormonal fonksiyonunun varlığı bilinmektedir (13,14). Hipotalamusun fasciculus longitudinalis dorsalis yolu ile post ganglionik liflerden salınan norepinefrinin lenfositleri etkilediği bulunmuştur(15). Bundan başka santral sinir sisteminin diffüz nöroendokrin sistemi yoluyla immün sistemi etkilediği iddia edilmiştir (16). Nöroimmunomodülasyonda; nörotransmitter nöropeptitlerin, mediatörlerin, modülatörlerin, hormonların ve ilgili intrasellüler ve membran reseptörlerinin rol aldığı düşünülmektedir (7). Enkefalinler burada en önemli rolü oynayan maddeler arasındadır(17,18,19,20,21).



Şekil 1: Nöro-immuno-endokrin bağlantılar.

- a- Hipotalamus-hipofiz-adrenal ve gonadlar-lenfositler.
- b- Hipotalamus-hipofiz-tiroid-lenfositler.
- c- Hipotalamus-hipofiz-timus-lenfositler.
- d- Hipotalamus-otonom sinir sistemi-lenfositler.
- e- Hipotalamus-diffüz nöroendokrin sistem-lenfositler.
- f- Hipotalamus-lenfositler.

Santral Sinir sisteminin immun sisteme etkisinin diğer biyolojik sistemlerde olduğu gibi asimetrik olabileceği düşünülmüştür. İlk olarak 1982 yılında Geschwind ve Behan tarafından yapılan bir çalışma ile ortaya çıkarılmış ve bu çalışma büyük bir ilgi toplamıştır. Bu çalışmada otoimmün hastalıklar (özellikle miyastenia gravis), migren ve gelişimsel öğrenme bozukluklarının (disleksi, kekemelik) solaklarda ve solakların birinci dereceden akrabalarında, sağlaklar ve onların akrabalarına göre daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Aynı zamanda myastenia gravis ve migren'li hastalarda solaklık oranını normal populus-yona göre daha yüksek oranda bulmuşlardır (22).

İmmun sistemin asimetrik serebral kontrolunun fizyolojik temellerini ortaya çıkarmak için deneysel çalışmalar da yapılmıştır. Neveu ve arkadaşları tarafından besine uzanma testi ile fareler sağlak ve solak olarak iki gruba ayrılmış ve farelerin dalaklarından alınan lenfositler kültür ortamına ekilmiştir. Bu kültür ortamına mitojen maddeler (mitoz bölünmeyi stimüle ederek lenfosit sayısını artıran maddeler) ilave edilmiş ve gama sintilasyon yöntemiyle kültür ortamına ekilen lenfositlerin proliferasyon derecesi belirlenmiştir. Sonuçta lenfositlerin proliferasyonunun solak farelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir(23).

Renoux tarafından bu konu ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada ise fareler iki gruba ayrılmıştır. Bir grubunun sol, diğer grubun sağ neokorteksi cerrahi olarak çıkarılmıştır. Her iki grub hayvana T lenfositlerin sayısını ve aktivitesini arttıran sodyum dietil dithiocarbamat (imut hiol) maddesi parenteral yol ile eşit dozlarda verilmiştir. Sağ neokorteksi çıkarılmış farelerde imuthioul'un herhangi bir etkisi görülmezken, sol neokorteksi çıkarılmışlarda T lenfositlerin sayısında artış olduğu gözlenmiştir (24).

Hipotalamusun birçok fizyolojik fonksiyonlar için kontrol ve düzenleme merkezi olması; otonom sinir sisteminin timus, dalak, kemik iliği gibi lenfoid organları innerve etmesi ve bu konuda yapılan deneysel çalışmalar, sinir sistemi ile immun sistem arasında sıkı ilişkiler olduğunu yani sinir sisteminin immun sistemi module ettiğini göstermektedir.

Sol hemisferin konuşma ve motor fonksiyonlarda, sağ hemisferin bilinçsel ve uzaysal fonksiyonlarda dominant olması, immun sistemin nöromodülasyonunun da asimetrik olabileceğini düşündürmektedir (25). Yukarıdaki literetür bulguları bu konuyu desteklemektedir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalar ile sinir sistemi ile immun sistem ilişkileri daha iyi aydınlanacak, ve birçok hastalığın (özellikle otoimmun) fizyopatolojisi ve tedavisi hakkında yeni ufuklar açılacaktır.

SUMMARY

NEUROIMMUNOMODULATION AND THE ASYMMETRIC CEREBRAL CONTROL OF IMMUNE SYSTEM.

Neuroimmunomodulation is the modulation of the immune system by the nervous system. This subject has been shown in a number of experimental studies. The asymmetric cerebral control of immune system is a new and interesting subject. In this paper, we reviewed studies on these subjects.

Key Words: Neuroimmunomodulation, immune system, hemispheric asymmetry

KAYNAKLAR

- 1- Jankovic B D. Structural correlates of immune microenvironment. B.D. Jankovic, K. Isakovic (eds): Mikroenvironmental aspects of immunity. 1973, 1-4 New York: Plenum.
- 2- Jankovic B D. The immune microenvironment is a multisystem. Immunology Letters, 1: 145-146, 1979.
- 3- Von Müllendorf, W. Handbuch der mikroskopischen anatomie der menschen nervensystem. 1. Teil 1928 Berlin: Springer.

- 4- Chali W M, Abdal-Rahman S, Nagi M and Mahran Z Y. Intrinsic innervation and vasculature of pre and post-natal human thymus. *Acta Anatomica*. 108: 115-123. 1980.
- 5- Bulloch K, Moore R Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat. *Anatomy*, 162: 157-166, 1981.
- 6- Williams J M, Peterson, R G, Shea P A., Schedtje J F., Bauer D and Felton D L. Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: evidence for a functional link between the nervous and immune systems. *Brain Res. Bull*, 60 83-84, 1981.
- 7- Jankovic B D, Jovanova-Nesic K, Markovic B M. Neuroimmunomodulation: Potentiation of delayed hypersensitivity and antibody production by chronic electrical stimulation of the rat brain. *Int J of Neuroscience*, 390 153-164, 1968.
- 8- Monjan A A. Stress and immunological competence: studies in animals. R. Ader (eds). *Psychoneuroimmunology*, New York. *Psychoneuroimmunology*, 185-228.
- 9- Pierpaoli W, Fabris N, Sorkin E, Developmental hormones and immunological maturation. G E W Wolstenholme, J Kuyper (eds). *Hormones and immune response* London: Churchill. 126-143, 1970.
- 10- Ahlqvist J. Endocrine influence on lymphoid organs, immune response, inflammation and autoimmunity. Stockholm: Almqvist Int. 1976.
- 11- Leger J, Masson G. Factors influencing an anaphylactic reaction in the rat. *Federation Proceedings*. 6: 150-151, 1947.
- 12- Nilzen A. The influence of the thyroid gland on hypersensitivity reactions in animals. I *Acta Allergologica*, 7: 231-245, 1954.
- 13- Jankovic B D, Isakovic K, Horvat J. Effect of a lipid fraction from rat thymus on delayed hypersensitivity reactions neonatally thymectomized rats. *nature*, 208: 356-357, 1965.
- 14- Luckey T D. *Thymic hormones*. Baltimore: University Press, 1973.
- 15- Jankovic B D, Isakovic K. Neuro-endocrine correlates of immune response: Effects of brain lesions on antibody production, arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat. *International Arch Allergy Appl Immunol*, 45: 360-372, 1973.
- 16- pearse A G, Takor T T. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Federation Proceedings*, 38: 2288-2294, 1979.

- 17- Hughes J. Centrally acting peptides, London: MacMillian. 1978.
- 18- Plotnikoff N P, Miller G C. Enkephalins as immunomodulators. Intern J of Immunopharmac, 5: 437-441, 1983.
- 19- Jankovic B D, Maric D. Modulation of invivo immune responses by enkephalins. Clin. neuropharmac., 9: 476-478, 1986.
- 20- Jankovic B D, Maric D. Enkephalins and anaphylactic shock: Modulation and prevention of shock in the rat. Immunol. Lett 15: 153-160, 1987.
- 21- Jankovic B D, Maric D. Enkephalins and immunity. I. Invivo supression and potentiation of humoral immune response. Annals of the New York Acad of Sci., 496: 115-128, 1987 a.
- 22- Geschwind N Behan P. Left-handedness: Association with immune diseases, migraine, and developmental disorder. Proc Natl Acad Sci. 79: 5097-5100, 1982.
- 23- Neveu P J, Barneoud P, Vitiello C, Le Moal M. Brain modulation of the immune system: association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice. Brain Res., 457: 392-394, 1988.
- 24- Renoux G. The cortex regulates the immune system and the activities of a T-cell specific immunopotentiator. Int J Neuroscience, 39: 177-187. 1988.
- 25- Barneoud P, Neveu P J, Vitiello C, Le Moal M. Functional heterogeneity of the right and left cerebral neocortex in the modulation of the immune system. Physiology and Behavior, 41: 525-530, 1987.