

Estudios en honor de
Gustavo Hoecker

AUCH, 5ª serie. N° 14 (1987): 165-178

LA RELACIÓN LINFO-NEUROENDOCRINA EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA INMUNE

HUGO FOLCH y PATRICIO ESQUIVEL

La importancia del sistema inmune, como mecanismo de adaptación, se manifiesta en el aumento de su complejidad, a medida que se progresa en la escala filogenética (1, 2). Su relevancia en la conservación de la identidad, y por lo tanto de la integridad de los individuos ha sido objeto de acabadas revisiones (3, 4). La efectividad del sistema inmunológico se basa en la prontitud y vigor de la respuesta generada frente al estímulo externo, lo que hace que deba estar regulada por mecanismos que otorguen a su acción máxima seguridad, de otro modo se corre el peligro de caer en respuestas insuficientes incapaces de cumplir su objetivo, culpables de procesos crónicos indeseables, o reacciones exageradas causante de daño tisular.

La respuesta inmune debe ser percibida en la actualidad, como el efecto resultante de una complicada red de interacciones entre macrófagos, linfocitos reguladores y células efectoras. Estas interacciones pueden ser directas entre célula y célula, o indirectas a través de factores antígeno específico o inespecíficos, restringidos o no restringidos genéticamente, de primero, segundo o tercer orden, todos los cuales actuando en forma

Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Financiado por los Proyectos DID-UACH RS-85-12; RS-84-08 y los Proyectos FONDECYT 1072 y 1070.

contralor de segundo nivel sea eficiente, debe ser capaz de percibir los cambios que ocurren en el sistema regulado, en este caso, el sistema inmune se vale de linfoquinas (20) o neurotransmisores generados por los linfocitos (21) para activar determinadas poblaciones neuronales en el hipotálamo (22) que serían a su vez responsables de los cambios hormonales detectados durante la respuesta inmune (23) o de las alteraciones en los niveles de neurotransmisores que ocurren localmente en los órganos linfoides después de la inmunización (24).

- g) *El sistema inmune obedece a relojes biológicos.* Es un hecho comprobado que la respuesta frente a un determinado inmunógeno está influenciada por cambios de tipo circadiano que operan en el sistema inmune (25). Éstos se reflejan en las variaciones que tienen lugar en el curso del día de las diferentes subpoblaciones de linfocitos circulantes (26) o cantidad de inmunoglobulinas séricas (27). Los relojes biológicos conocidos, dependen en su mayoría del sistema nervioso central aun cuando no se descarta que el sistema inmune tenga su propio "timer", tanto para períodos cortos, como el día y la noche, las estaciones del año o los períodos de desarrollo ontogénicos, madurez y posterior involución observados durante la vida.

En general, podríamos decir que el sistema neuroendocrino "condiciona" el medio interno en que se van a desarrollar los eventos celulares y moleculares conducentes a la respuesta inmune, agregándose su accionar, a la red de interacciones que regulan la respuesta inmune y que en conjunto mantienen en "stand by" al sistema linfoide.

LA EDAD COMO CAUSA DE INVOLUCIÓN DEL SISTEMA INMUNE

El envejecimiento del sistema inmune lleva consigo una disminución de su potencial de respuesta, que se relaciona directamente con la aparición de enfermedades neoplásicas, autoinmunes o generadas por complejos y una mayor susceptibilidad a infecciones. El comienzo del proceso de envejecimiento lo marca el órgano tímico que inicia su involución poco después de la pubertad. ¿Qué importancia tiene este hecho para el proceso general? Burnet (28, 29) y Weksler (30) entre otros, han llegado a decir que el timo es el reloj biológico responsable de la declinación general del organismo en la senectud. Por otro lado Makinodan, experto en el problema, es más cauto y sostiene que el timo inicia y es la principal causa de envejecimiento del sistema inmune, limitando su rol a los cambios que ocurren en el sistema linfoide (31, 32). Pierpaoli por su parte asigna al timo y las células que de él se derivan un rol "programador" tanto de las funciones endocrinas como inmunológicas. Su hipótesis se basa en una

También se ha reportado una disminución progresiva en los niveles de RNA y m-RNA tanto en linfocitos de ratón (65) como de rata (66). Para la población de linfocitos B los cambios subcelulares que ocurren en la vejez son similares a los reportados para la población T (67). Si volvemos a preguntarnos por el origen de estos cambios debemos aceptar que sus causas pueden ser múltiples siendo evidente que tanto el timo como el microambiente juegan un rol importante, especialmente este último factor parece ser decisivo para los cambios subcelulares observados en el organismo viejo. Ahora, ¿existe una causa común que sea responsable tanto de los cambios tímicos como los del microambiente del organismo? Con el conocimiento presente no es posible dar respuesta a esta interrogante con total certeza, pero existe una alta probabilidad que ambos cambios estén condicionados por relojes biológicos ubicados en el sistema nervioso central y más precisamente en el hipotálamo.

EL ROL DEL HIPOTÁLAMO EN EL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA INMUNE

A continuación pretendemos revisar algunos hechos experimentales de nuestro grupo de trabajo y otros laboratorios que en conjunto señalan la importancia del hipotálamo como regulador de la función tímica y del medio interno.

1. *La respuesta inmune se deteriora con la edad*

Este hecho se sabe desde más de tres décadas (68) y ha sido extensamente revisado por autoridades como Makinodan (45), Kay (48, 69) y Wade (67). Un ejemplo de este efecto general es la caída de la capacidad de respuesta de ratones RK a tiroglobulina (Tg) singeneica. Esta cepa de ratones tiene una vida media de 12 meses, y muestra, como puede verse en la Fig. 1, una disminución progresiva de la respuesta contra Tg que se hace insignificante a los 11 meses. Estos resultados fueron obtenidos después de dos inyecciones de Tg seguidas de LPS como coadyuvante. Resultados similares se obtuvieron cuando los diferentes grupos de animales fueron inmunizados con una dosis única de Tg en Coadyuvante Completo de Freund (CCF)(70).

2. *El timo como responsable de la respuesta inmune anormal en el viejo*

En experimentos *in vitro* usando transformación blástica de células de rata, hemos demostrado que el bazo de animales viejos contiene una cantidad de células supresoras esplénicas inferior al existente en el animal joven (71), esta población celular que hemos postulado, homóloga a la

ción genética de cada individuo (75). Para la cepa de ratones RK, en uso por nosotros, la declinación de los niveles de timulina con la edad se muestran en la Fig. 2, que como puede verse coincide con la curva de declinación de la respuesta inmune anti-Tg de los mismos ratones graficada en la Fig. 1.

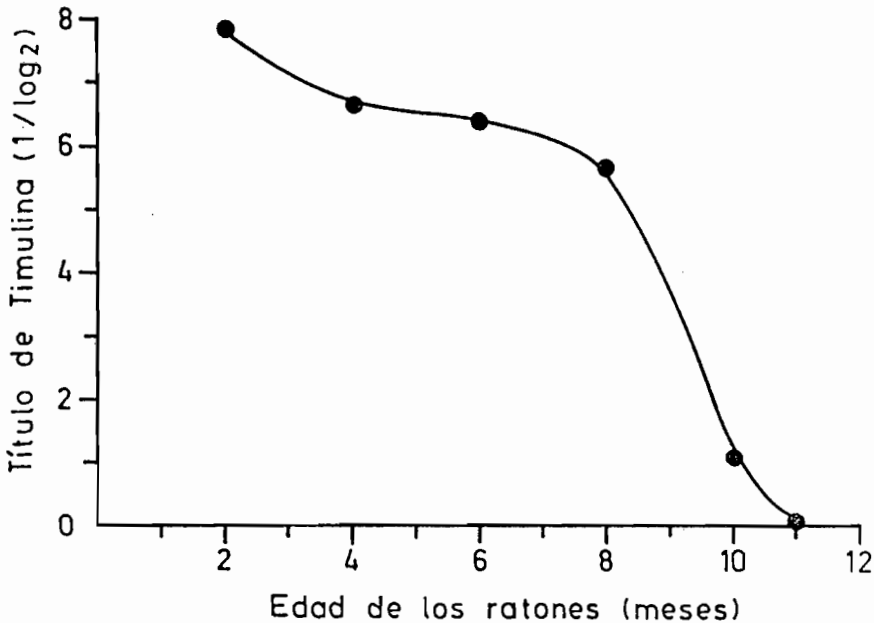


Fig. 2. Título de Timulina circulante en suero de Ratones RK de diferentes edades. Cada punto representa el promedio de 3 determinaciones para cada uno de los grupos experimentales compuestos por más de 5 animales cada uno.

3. Control neuroendocrino de la glándula tímica

La dependencia de la función tímica del sistema nervioso central ha sido postulada por Saxena y Talwar en 1977 (76) y puesta en evidencia en forma indirecta por el efecto que las lesiones hipotalámicas tienen en funciones dependientes del timo (8). En nuestro laboratorio hemos reportado recientemente que hipotálamo de ratón joven cuando se inyecta en animales viejos es capaz de restaurar los niveles de timulina circulante y

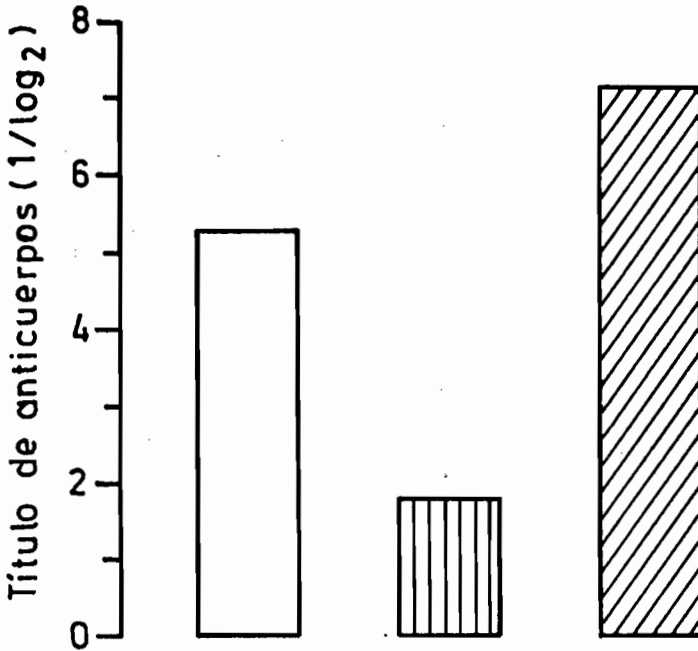


Fig. 4. Título de anticuerpos circulantes antitiroglobulina (Tg) de ratones jóvenes (□) y ratones viejos pretratados con extracto hipotalámico (▨) o sin tratamiento (▩). Todos los animales recibieron 250 ug de Tg singeneica seguido 3 horas más tarde por 20 ug de LPS como coadyuvante por dos veces consecutivas. Los valores mostrados corresponden a los obtenidos siete días después de la última inmunización y corresponde al título promedio de cada uno de los grupos experimentales.

4. El hipotálamo controla la respuesta inmune a través del timo

Los hallazgos descritos en el punto anterior se completan y complementan, cuando se demuestra que el mismo extracto hipotalámico capaz de restaurar los niveles de Timulina en el ratón viejo, retorna a éste su capacidad de respuesta a Tg singeneica hasta niveles que son normales para animales jóvenes (Fig. 4). Estos resultados ponen énfasis en la importancia que este control nervioso tiene para el sistema inmunológico y parecieran indicar que la declinación de la potencialidad de respuesta en el viejo no depende del timo como causa primaria, sino del hipotálamo, siendo la glándula tímica intrínsecamente capaz de ejercer su función aun a edad avanzada siempre y cuando reciba las señales tróficas apropiadas.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La interrelación existente entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunológico es un hecho demostrado, y con esto el rol inmunorregulador del sistema nervioso es cada día más importante para entender los finos mecanismos que controlan la respuesta inmune. Sin embargo, la forma en que esta regulación se efectúa, sus pasos y los tipos singulares de interacción, permanecen en gran medida, desconocidos. Referente a este punto, en un esfuerzo por generalizar podríamos afirmar que el sistema neuroendocrino, por un lado condiciona el "medio interno" actuando por medio de los factores y hormonas que de él dependen y por otro lado regula la función endocrina del timo a través de un eje hipotálamo-hipófisis-timo.

El conocimiento cabal de estos dos tipos de funciones, los factores u hormonas responsables de cada una de ellas y su modo de acción, permitirá en el futuro entender las hasta hoy enigmáticas leyes que rigen la relación de estos dos sistemas homeostáticos y abren para el futuro una nueva forma de aproximación al problema de la inmunomodulación con fines terapéuticos.

29. BURNET F.M. In *Immunologic Surveillance*, Pergamon Press, 1970.
30. WEKSLER M.E., INNES J.B. y GOLDSTAIN G. J. *Exp. Med.* 148: 996 (1978).
31. MAKINODAN T. *J. of Am. Geriatric Soc.* 24: 249 (1976).
32. MAKINODAN T. *Fed. Proc.* 37: 1239 (1978).
33. PIERPAOLI W., KOPP H.G., MUELLER J. y KELLER M. *Cell. Immunol.* 29: 16 (1977).
34. PIERPAOLI W., KOPP H.G. y BIANCHI E. *Clin. Exp. Immunol.* 24: 501 (1976).
35. FABRIS N., PIERPAOLI W. y SORKIN E. *Nature* 240: 557 (1972).
36. PIERPAOLI W. In *Psychoneuroimmunology* (Ed. Ader), p. 575, Academic Press, N. York (1981).
37. SMITH G.S. y WALFORD R.L. *Nature (London)* 270: 727 (1977).
38. WALLACE D.J., BLUESTONE R. y KLIRONBERG J.R. *Bull. Rheum. Dis.* 32: 13 (1982).
39. FRASCA D., GARAVINI M., y DORIA G. *Cell. Immunol.* 72: 384 (1982).
40. HARRISON D.E. *J. Exp. Med.* 157: 1496 (1983).
41. SZEWEZUK M.R. y CAMPBELL R.J. *Nature (London)* 286: 164 (1980).
42. SZEWEZUK M.R. y CAMPBELL R.J. *J. Immunol.* 126: 472 (1981).
43. SHINGAL S.K., RODEX J.C. y DUWE A.K. *Fed. Proc.* 37: 1245 (1978).
44. GILMAN S.C., WODA B.D. y FELDMAN J.D. *J. Immunol.* 127: 149 (1981).
45. MAKINODAN T. y KAY M. *Adv. Immunol.* 29: 287 (1980).
46. PRICE G.B. y MAKINODAN T. *J. Immunol.* 108: 403 (1972).
47. PRICE G.B. y MAKINODAN T. *J. Immunol.* 108: 413 (1972).
48. KAY M. *J. Invest. Dermatol.* 73: 29 (1979).
49. BOYD E. *Am. J. Dis. Child.* 43: 1162 (1932).
51. SANTISTEBAN G.A. *Anat. Res.* 136: 117 (1960).
52. BENTLEY D.M. y MORRIS R.E. *J. Immunol.* 128: 530 (1982).
53. CALLARD R.E. y BASTEN A. *Cell. Immunol.* 31: 13 (1977).
54. CHANG M.P., MAKINODAN T., PETERSON W.J. y STREHLER B.L. *J. Immunol.* 129: 2426 (1982).
55. GILLIS S., KOZAK R., DURANTE M. y WEKSLER M.E. *J. Clin. Invest.* 67: 937 (1981).
56. CANTON H., MC VOY-BOUDREAU L., HUGENBERG L., NAIDORF J., SHEN W.F.K. y GERSHON R.K. *J. Exp. Med.* 147: 1116
57. PATEL P.J. *J. Exp. Med.* 154: 821 (1981).
58. KAY M., MENDOZA J., DIVEN J., DENTON T., UNION N. y LAJINESS M. *Mech. Ageing Der.* 11: 295 (1979).
59. HEFTON J.M., DUTKOWSKI R., DARLINGTON Y. y WEKLER M.E. *Science* 219: 1335 (1983).
60. INKELES B., INNES J.B., KUNTZ M.M., KADISH A.S. y WEKSLER M.E. *J. Exp. Med.* 145: 1176 (1977).
61. Ceuppens J.L. y GOODWIN J.S. *J. Immunol.* 128: 2429 (1982).
62. MASCART-LEMONE F., DELEPESSE G., SERVAIS G. y KUNSTLER M. *Clin. Exp. Immunol.* 48: 148 (1982).
63. CALLARD R.E., BASTEN A. y BLANDEN R.V. *Nature (London)* 281: 218 (1979).
64. WODA B.A., YGVERABIDE J. y FELDMAN J.D. *J. Immunol.* 123: 2161 (1979).