

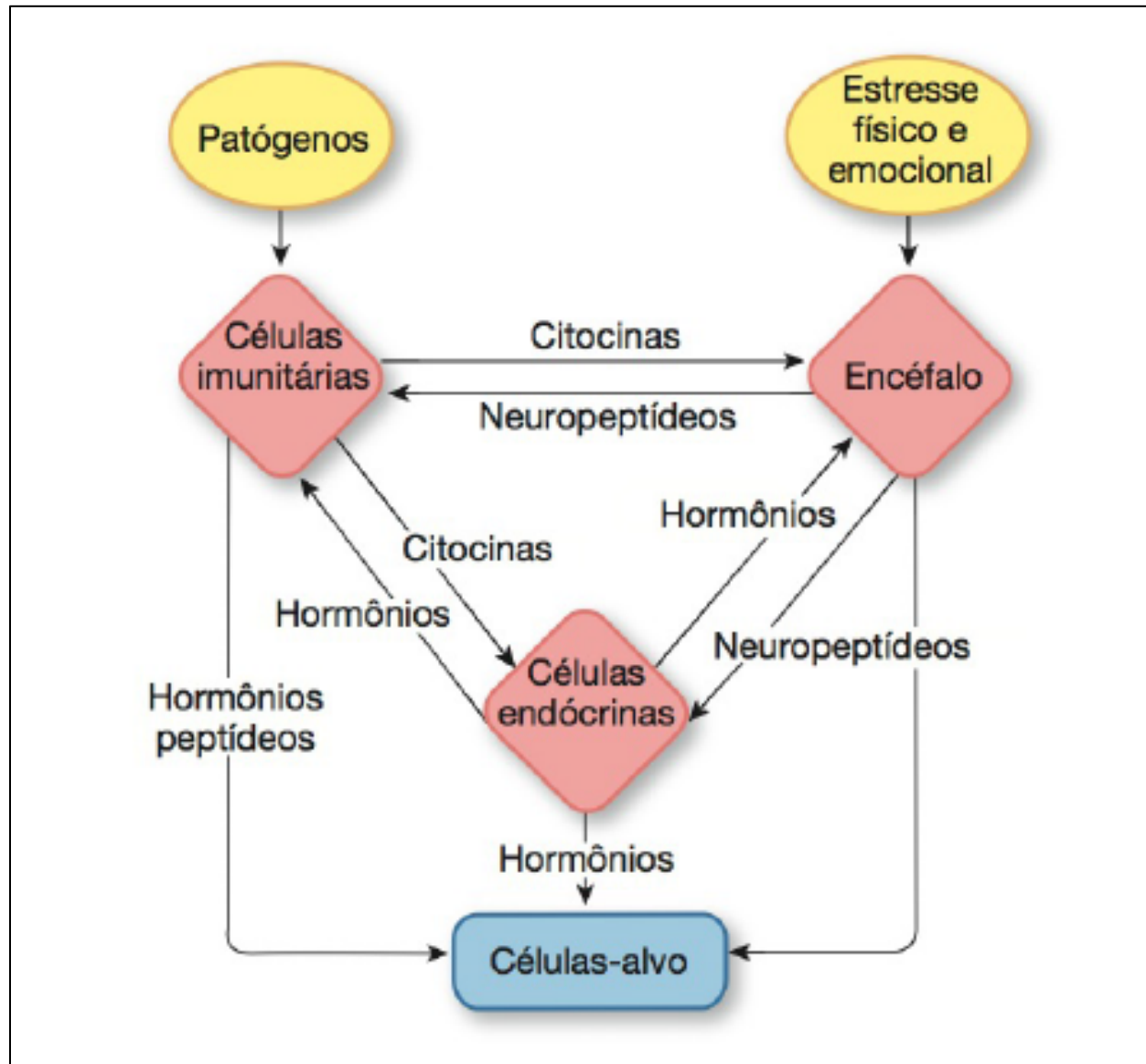
BIF 214

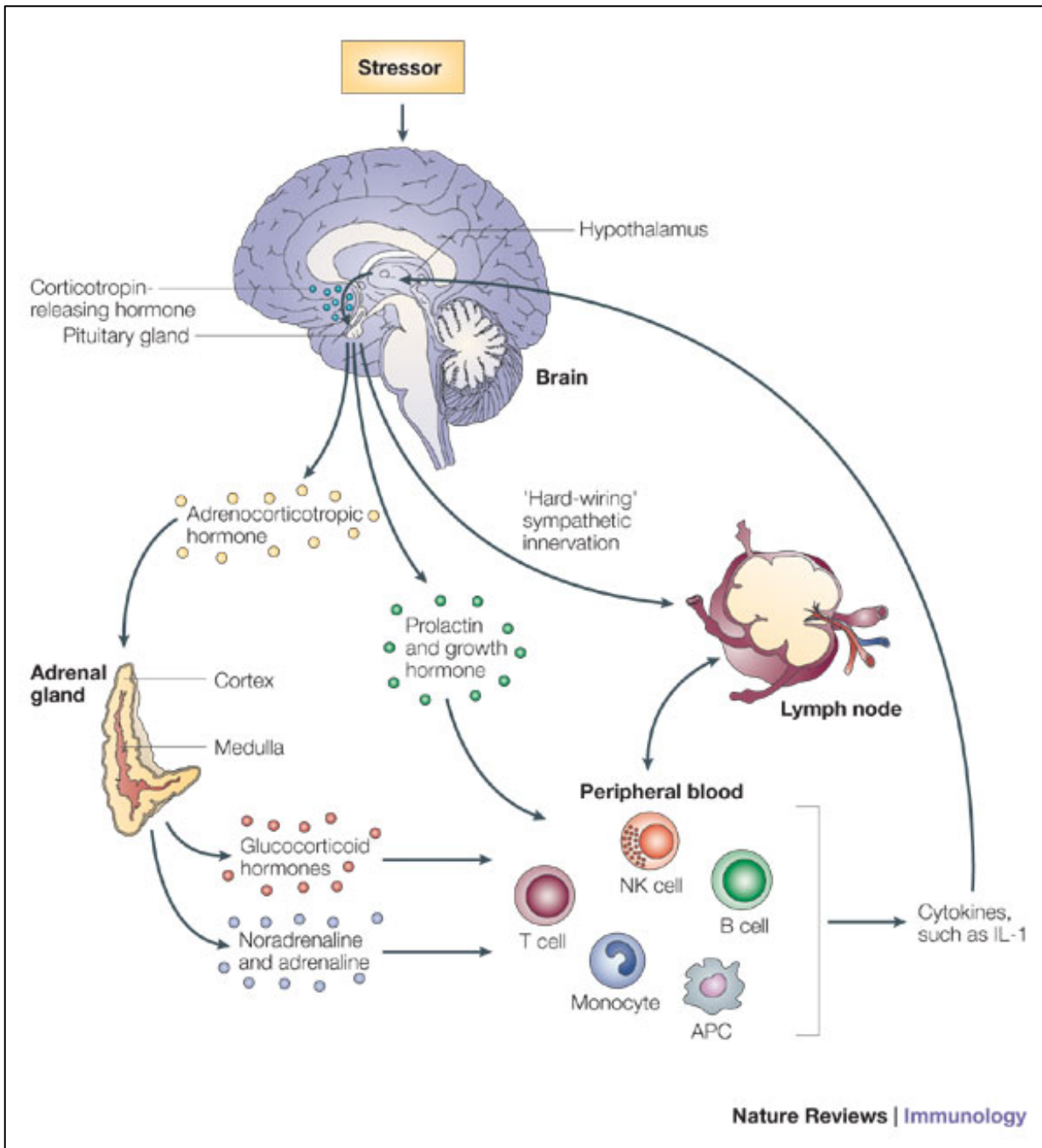
*Fisiologia Animal: Mecanismos e Adaptação do Controle Interno,
Reprodução e Defesa*

Neuroimunoendocrinologia

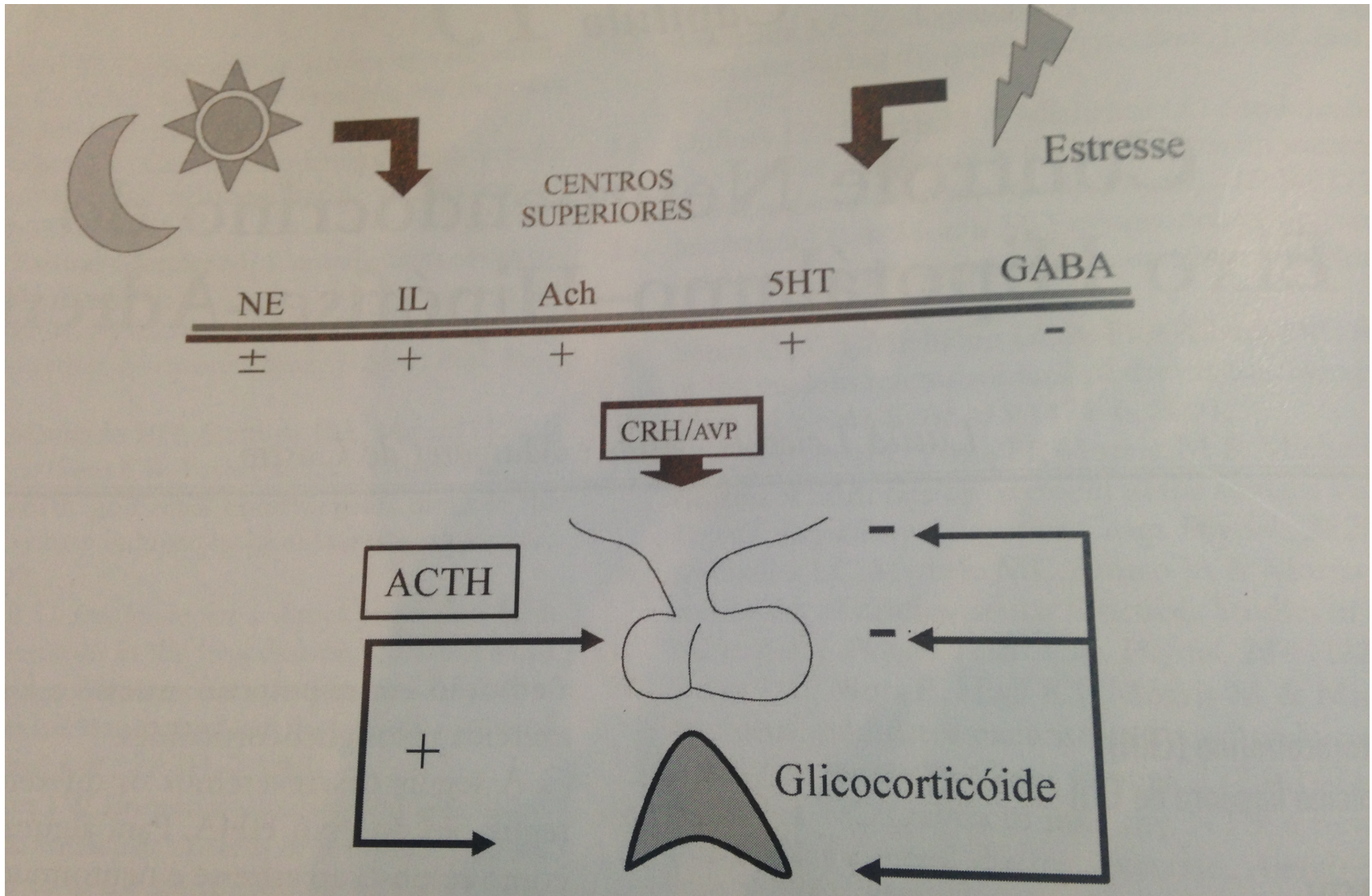
2019

Modelo de interação sistemas nervoso, endócrino e imune

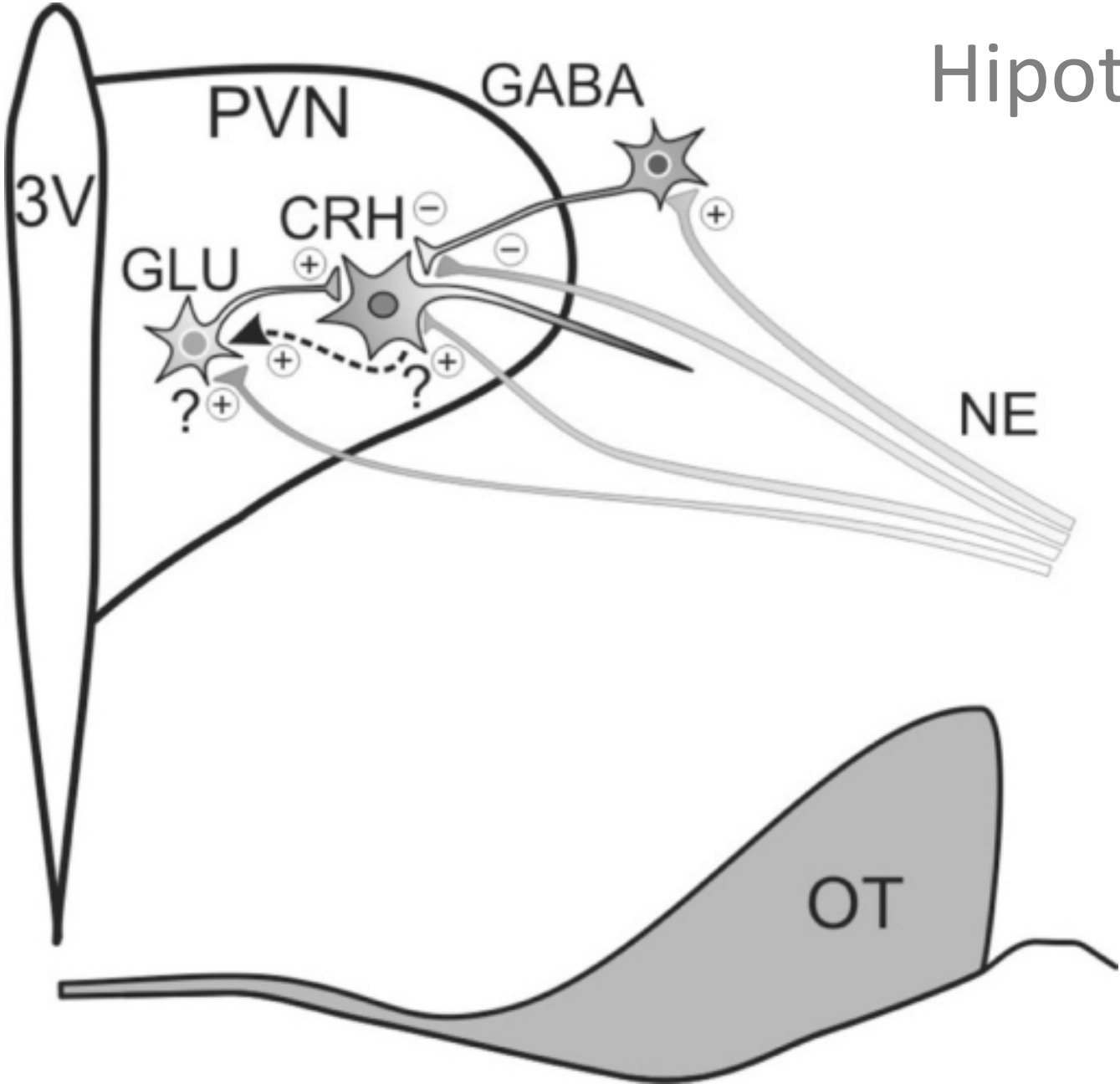




Regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

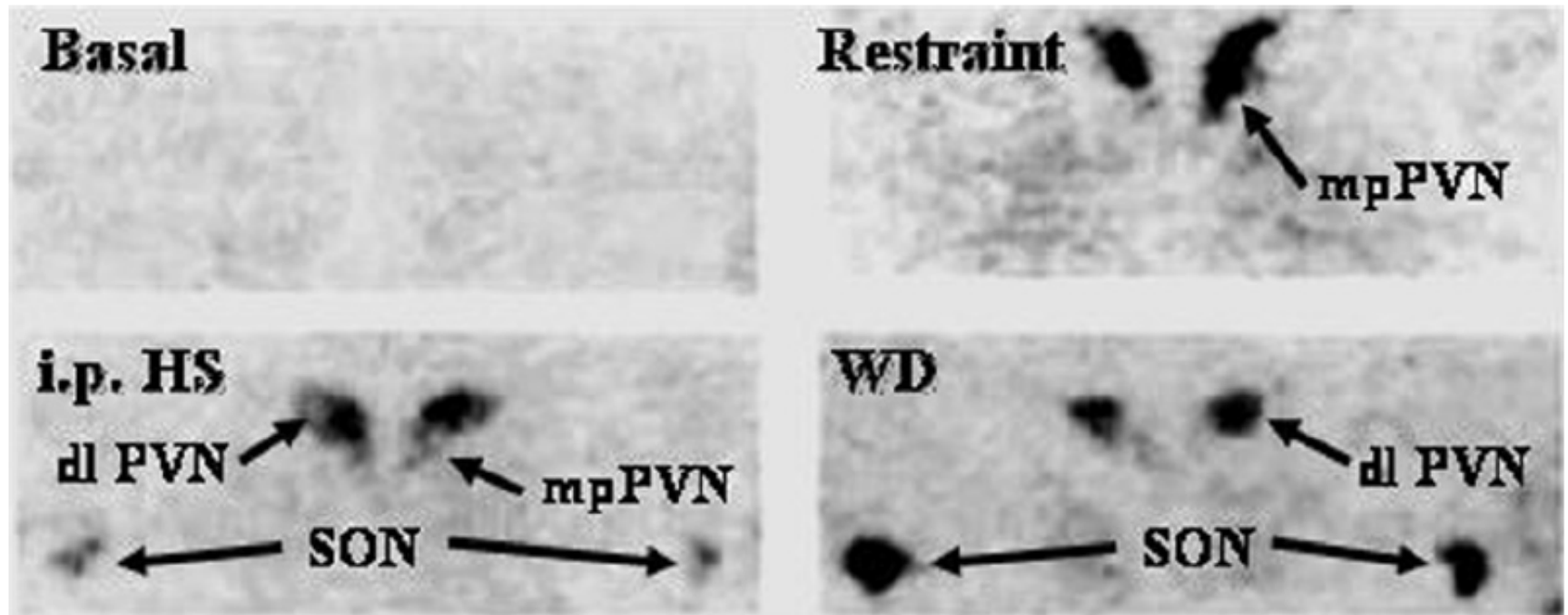


Hipotálamo



Estresse

Especificidade da Resposta



Expressão de receptores de CRH no PVN dorsomedial (neurônios CRH) e no núcleo supra óptico dependo do tipo de estresse

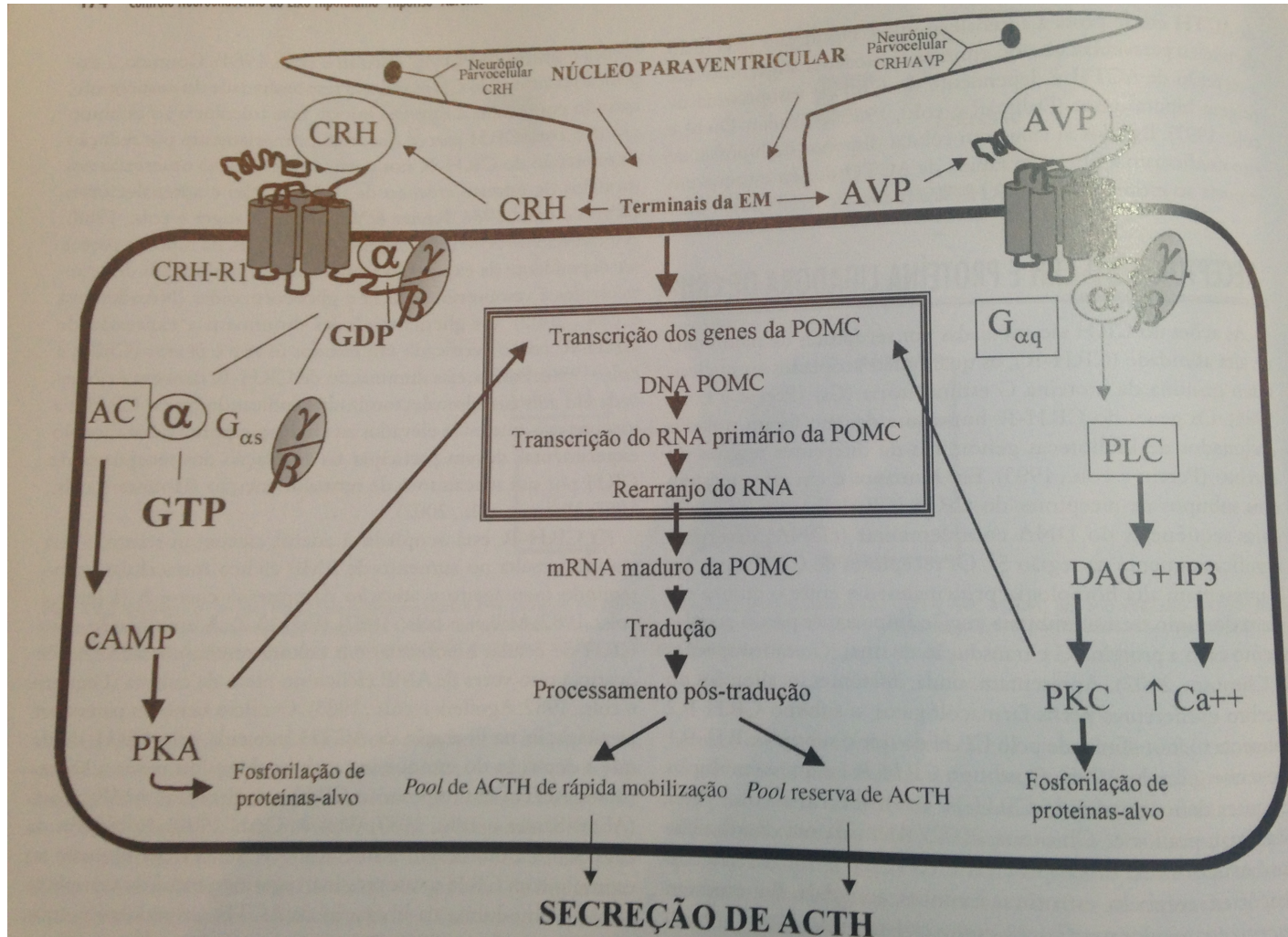
Restrain: contenção

i.p. HS: hipertonic saline injection

WD: water deprivation

SON: liberação de ADH, controle hídrico

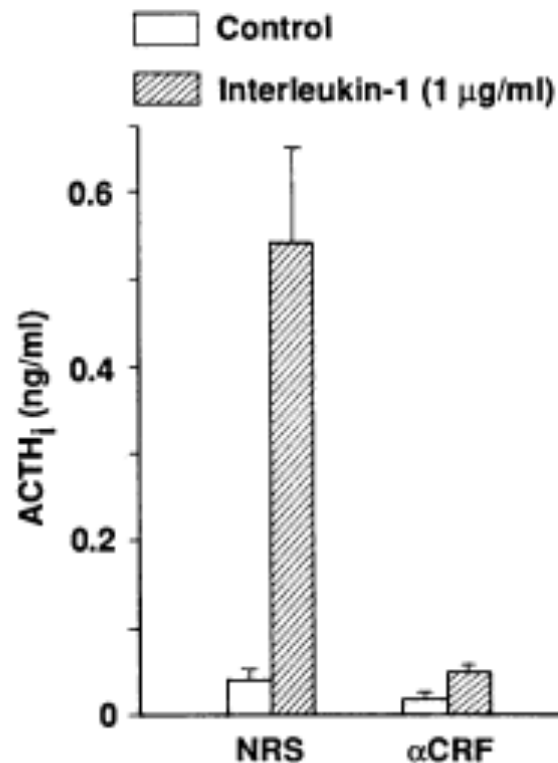
Sinalização de receptores de CRH e vasopressina na célula corticotrófica



Corticotropin-Releasing Factor–Producing Neurons in the Rat Activated by Interleukin-1

FRANK BERKENBOSCH, JOEP VAN OERS, ADRIANA DEL REY, FRED TILDERS, HUGO BESEDOVSKY

Intraperitoneal administration of human recombinant interleukin-1 (IL-1) to rats can increase blood levels of corticosterone and adrenocorticotrophic hormone (ACTH). The route by which IL-1 affects pituitary-adrenal activity is unknown. That the IL-1-induced pituitary-adrenal activation involves an increased secretion of corticotropin-releasing factor (CRF) is indicated by three lines of evidence. First, immunoneutralization of CRF markedly attenuated the IL-1-induced increase of ACTH blood levels. Second, after blockade of fast axonal transport in hypothalamic neurons by colchicine, IL-1 administration decreased the CRF immunostaining in the median eminence, indicating an enhanced release of CRF in response to IL-1. Third, IL-1 did not stimulate ACTH release from primary cultures of anterior pituitary cells. These data further support the notion of the existence of an immunoregulatory feedback circuit between the immune system and the brain.



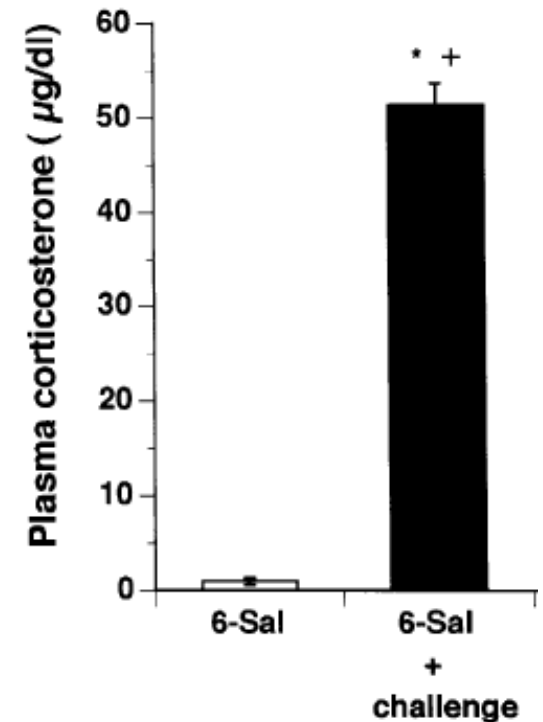
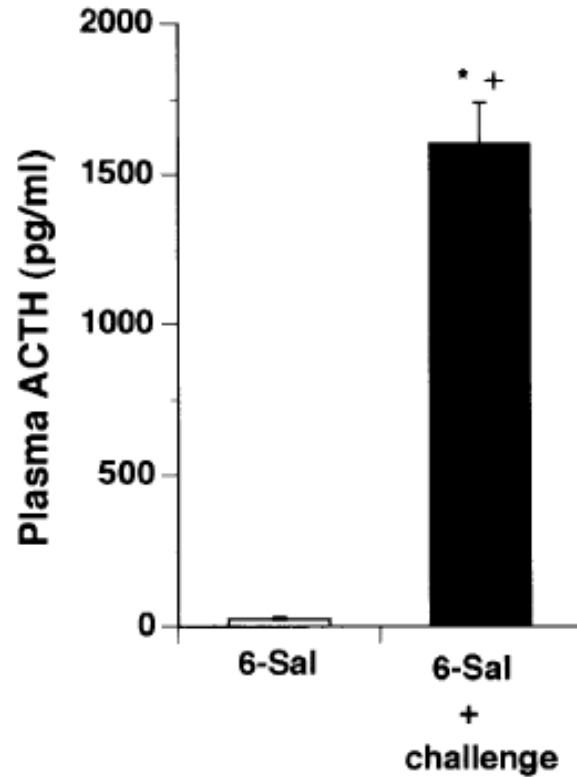
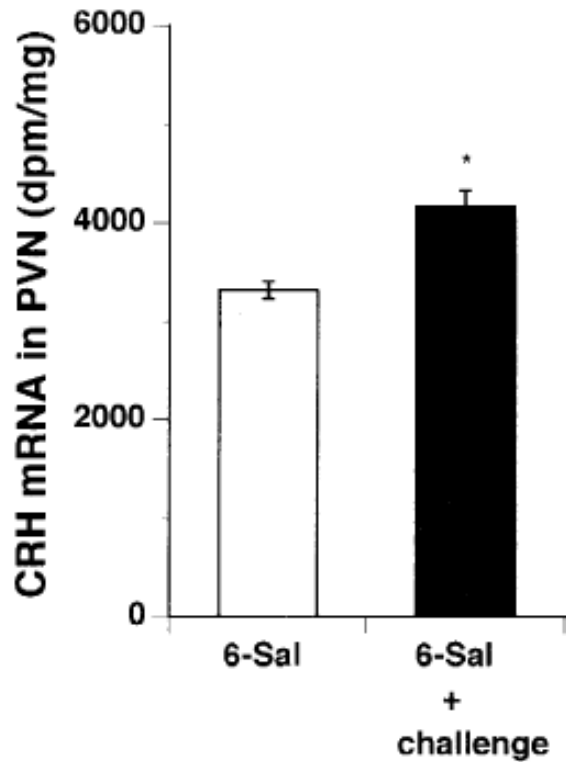
Ratos tratados com soro normal de coelho ou com anticorpo contra CRF de coelho, injetados ou não com IL-1 de humano.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone

Inflamação sistêmica

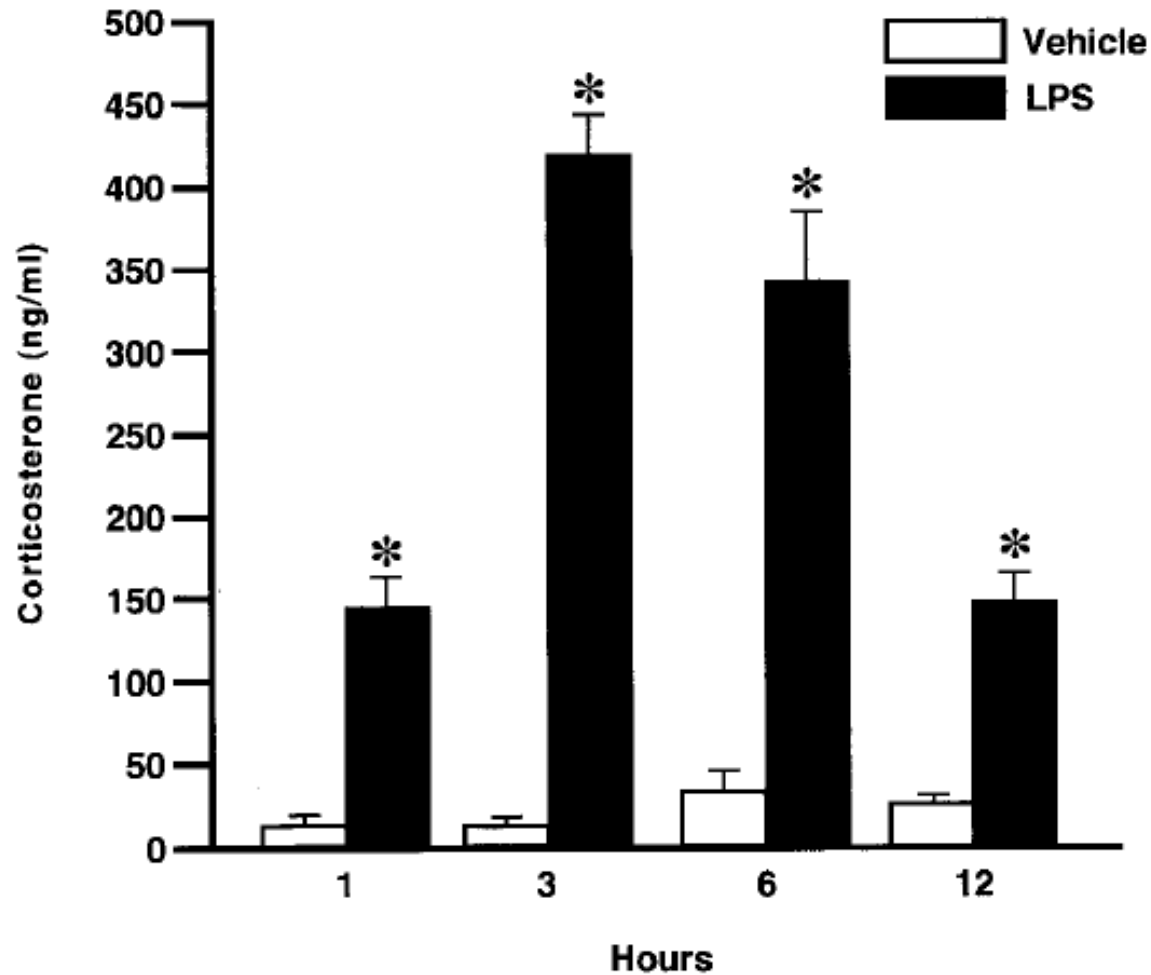
CRF: corticotropin-releasing factor

Inflamação sistêmica



Aumento de CRH, aumento de ACTH, aumento corticosterona

Inflamação sistêmica



Decurso temporal na produção de glicocorticóides

Ativadores imunológicos do HPA

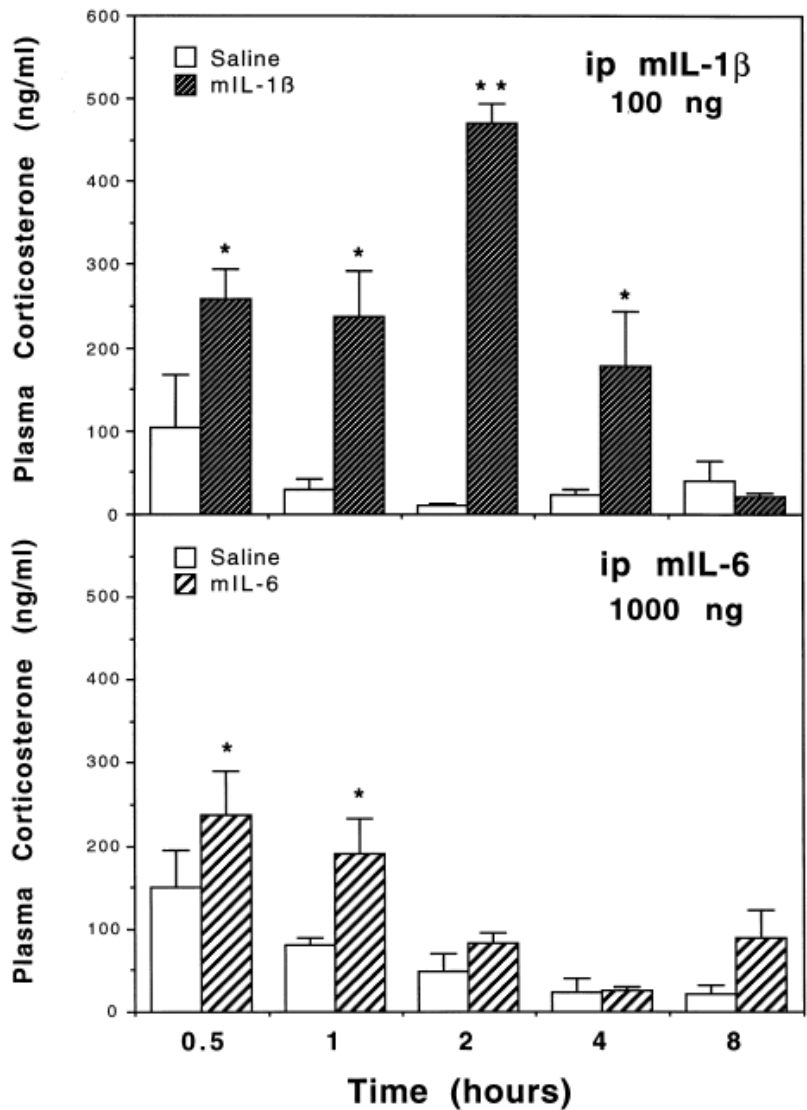


FIGURE 1. Effects of mIL-1 β and IL-6 on plasma corticosterone. Mouse IL-1 β (100 ng/mouse) (*top*) or mouse IL-6 (1 μ g/mouse) (*bottom*) was injected i.p., and samples collected at various subsequent times. Plasma corticosterone was determined by radioimmunoassay. $N = 7$. *Significantly different from the corresponding saline groups (* $p < 0.05$ or ** $p < 0.01$, respectively). Data from the bottom figure are from Wang and Dunn.²⁷

Ativadores imunológicos do HPA

TABLE 1. HPA responses to cytokine administration in mice

Cytokine	
IL-1 α /IL-1 β	Potent and prolonged (see FIG. 1)
IL-2	No effect
IL-6	Weak, short-lived response (see FIG. 1)
TNF α	Weak, but slower than IL-6
IFN α	No effect

Glicocorticóides - Funções

Metabolismo energético

- Aumento de disponibilidade energética
- Quebra de proteínas para serem transformadas em glicose no fígado;
- Quebra de gordura corporal – disponibilização de energia par o corpo

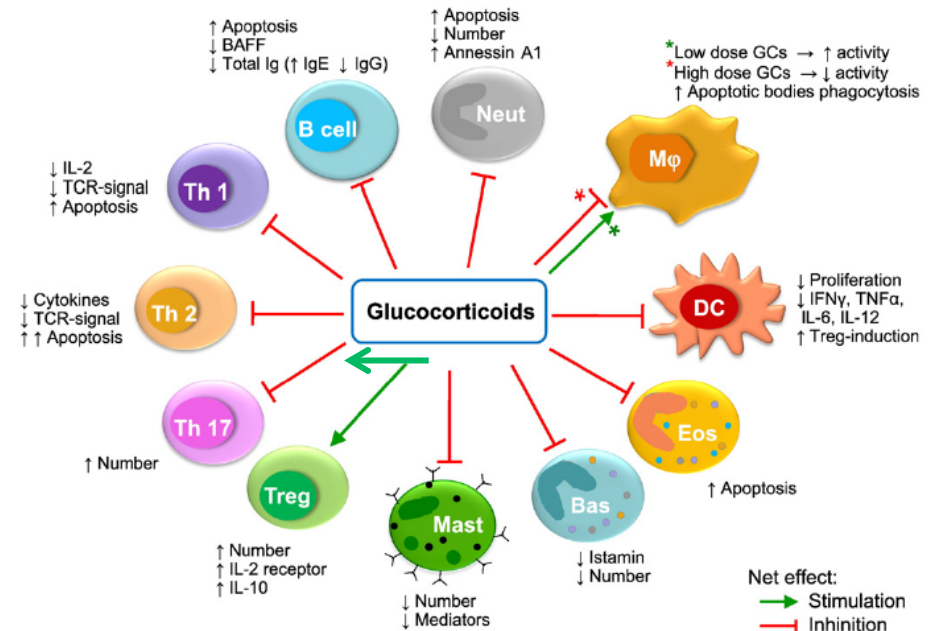
Balanço hídrico

- Aumenta a reabsorção de sódio e água pelos rins . Atua em sinergismo com a aldosterona.

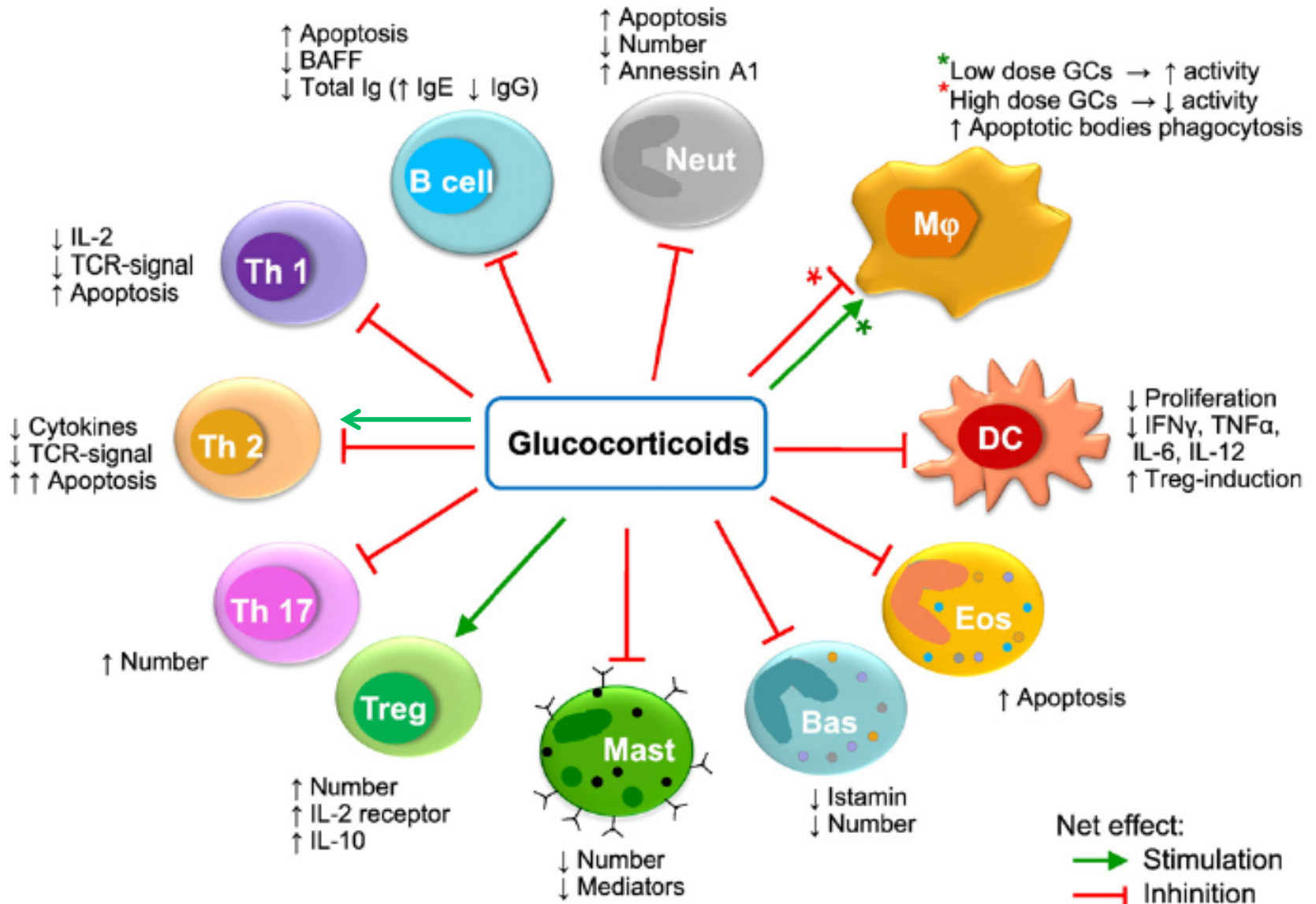
Manutenção do tônus muscular dos vasos sanguíneos

- Melhor circulação sanguínea

• CONTROLE IMUNOLÓGICO



Efeitos dos glicocorticóides sobre células imune



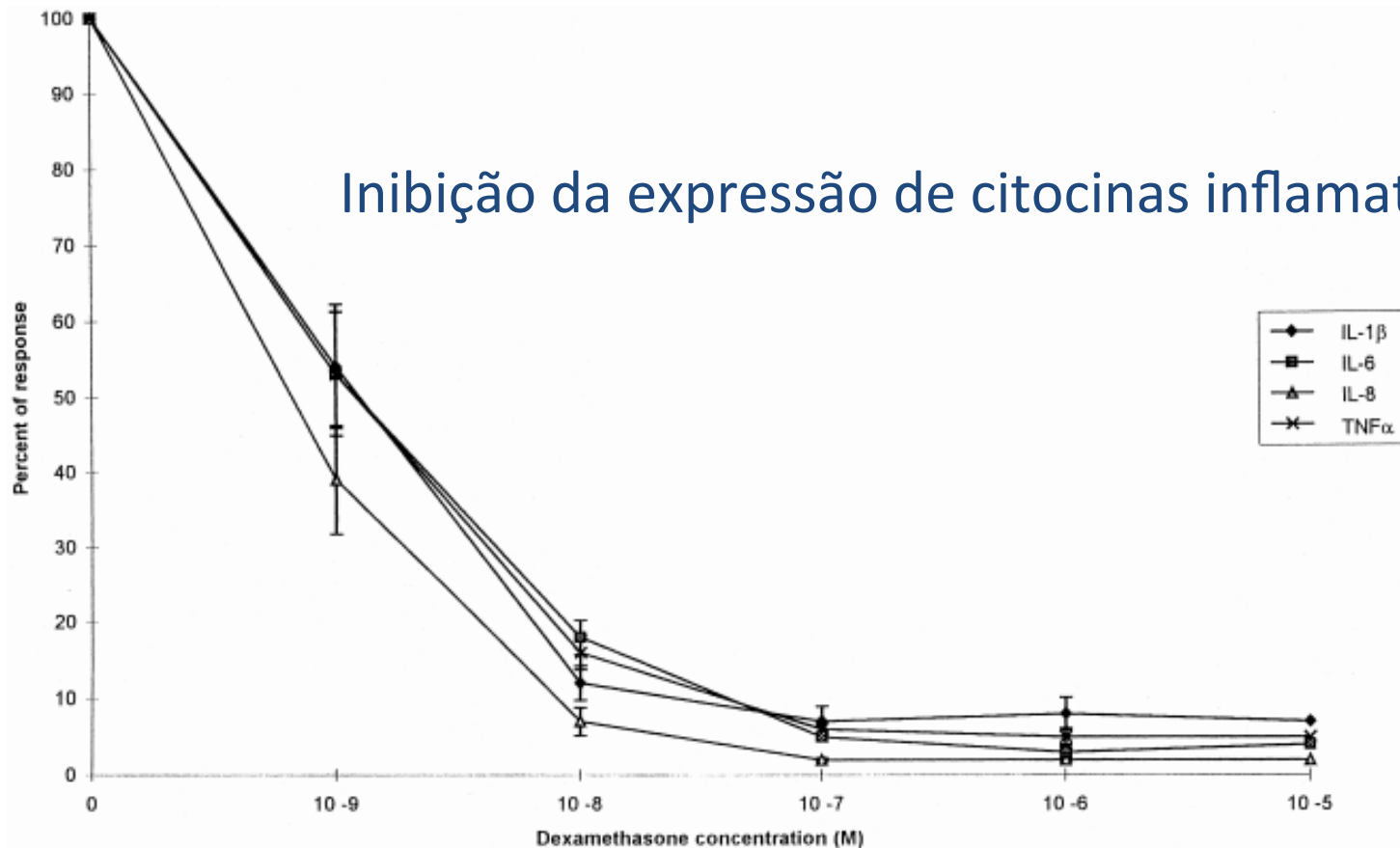
Efeitos dos Glicocorticóides nas Células Imunes

PBMCs: peripheral blood monuclear cells

Tratamento: LPS

Incubação: 24 horas

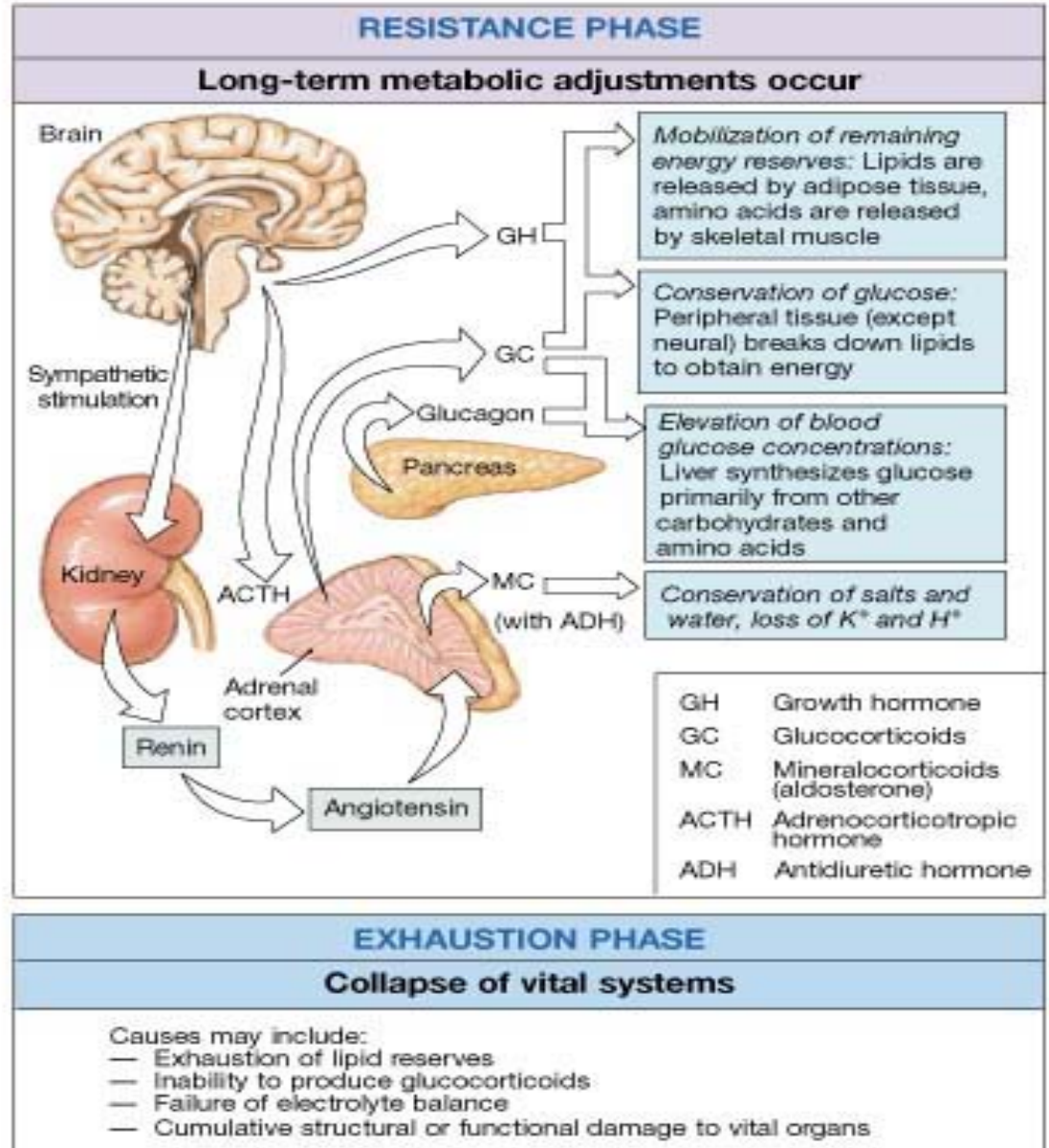
Inibição da expressão de citocinas inflamatórias



Efeitos dos glicocorticóides sobre células imune

Células	Efeitos
Linfócitos	Reduz número de células circulantes Inibe a ativação/proliferação (inibindo IL-2) Induz apoptose Suprime a ativação das células NK
Monócitos	Reduz número de células circulantes Inibe secreção de IL-1, IL-6, TNF-α e quimiocinas Reduz síntese de colagenase, elastase ativador de plasminogem no tecido
Eosinófilos	Reduz número de células circulantes Reduz sobrevivência (diminuição na liberação de GM-CSF endotelial) Reduz a aderência ao endotélio (inibição IL-1)
Basófilos	Reduz número de células circulantes Diminui a liberação de histamina e leucotrienos Inibe a expansão de mastócitos
Neutrófilos	Aumenta número de células circulantes Reduz quimiotaxia (diminuição de IL-1, IL-8 e leucotrieno B4) Reduz a aderência ao endotélio

Ações Biológicas de Glicocorticóides durante períodos de estresse

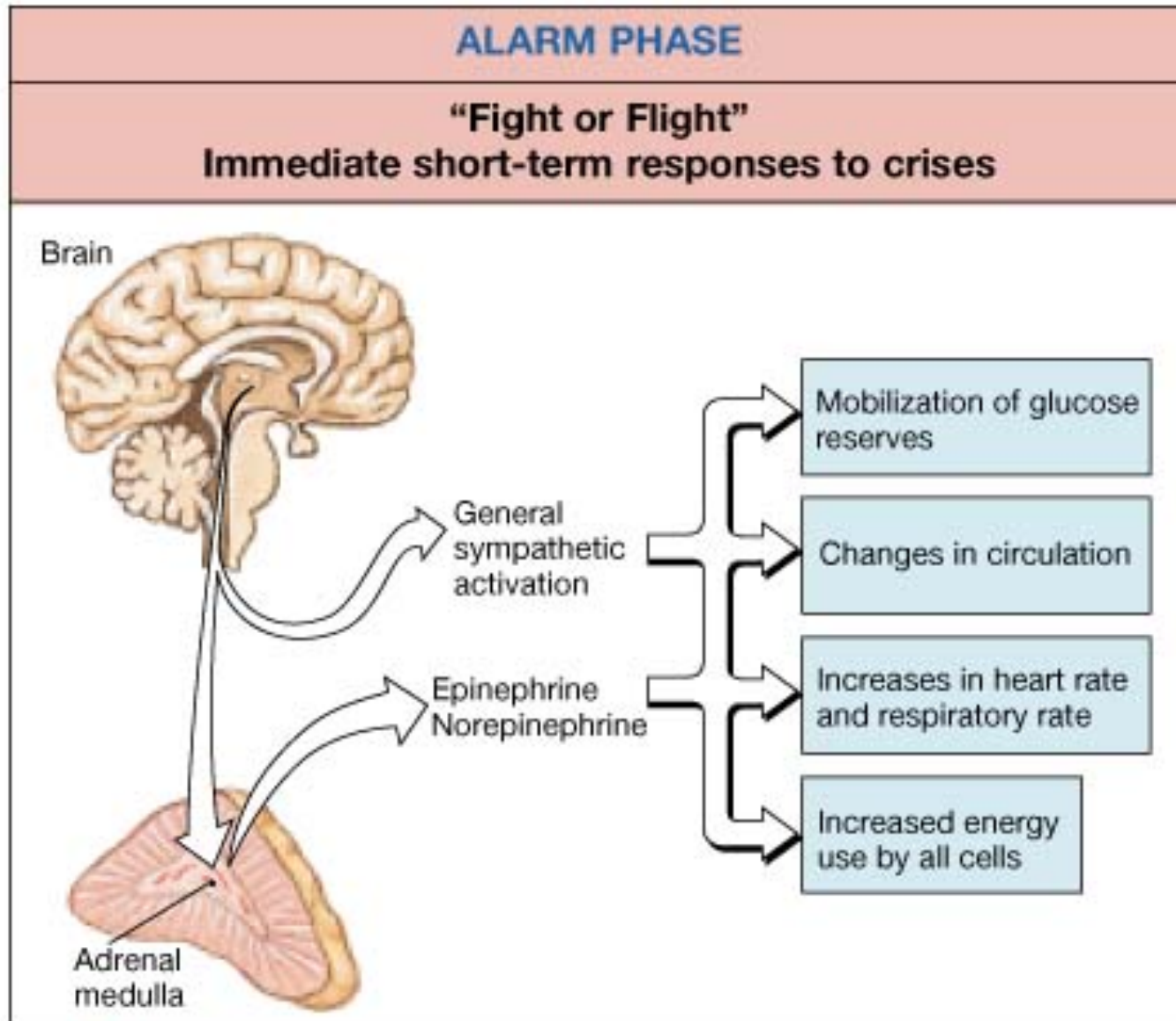


Mobilização de estoques de energia

↓
por estimular gliconeogênese lipólise

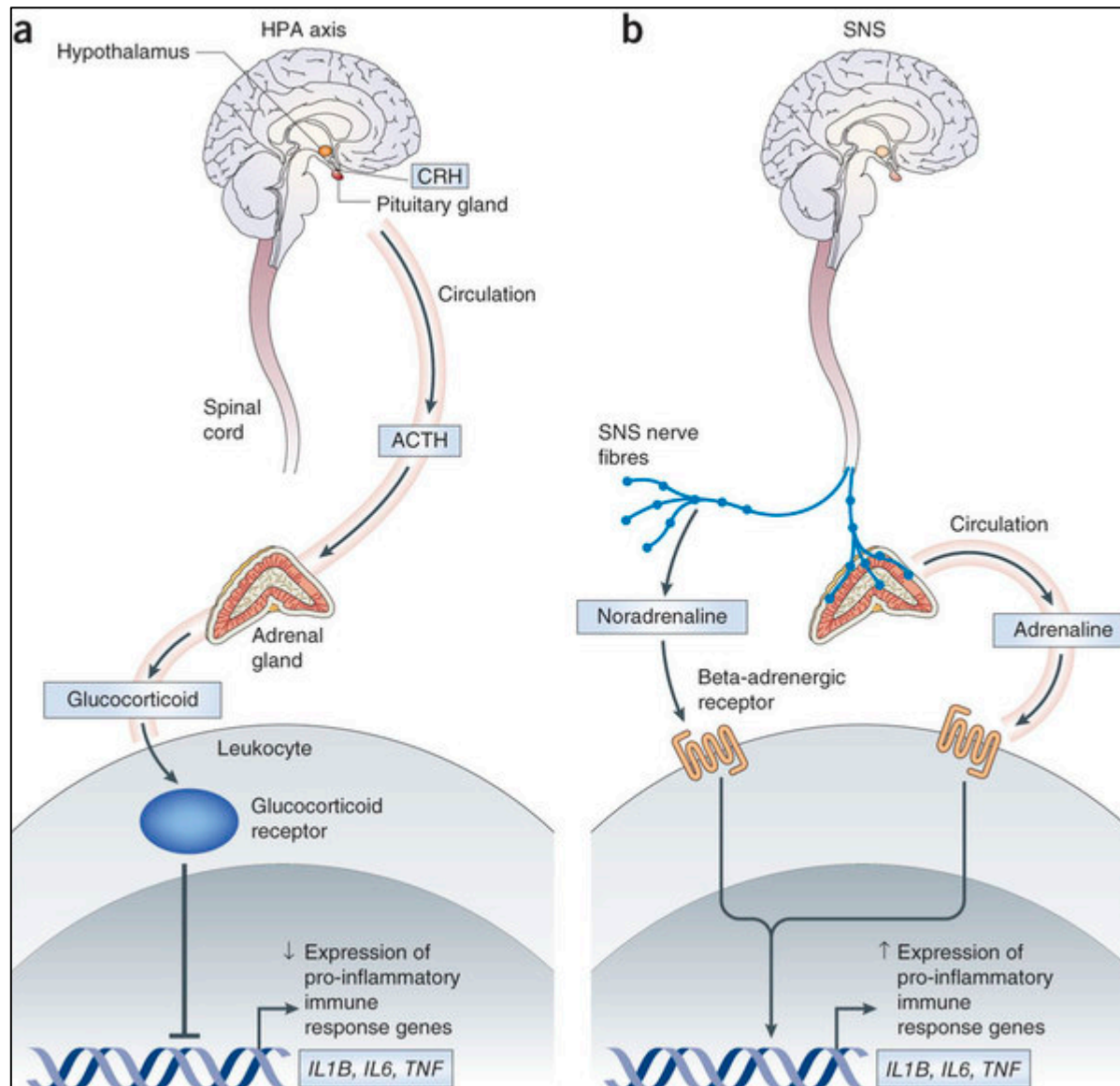
Ações Biológicas dos Hormônios da Medula da adrenal

Resposta imediata ao estresse

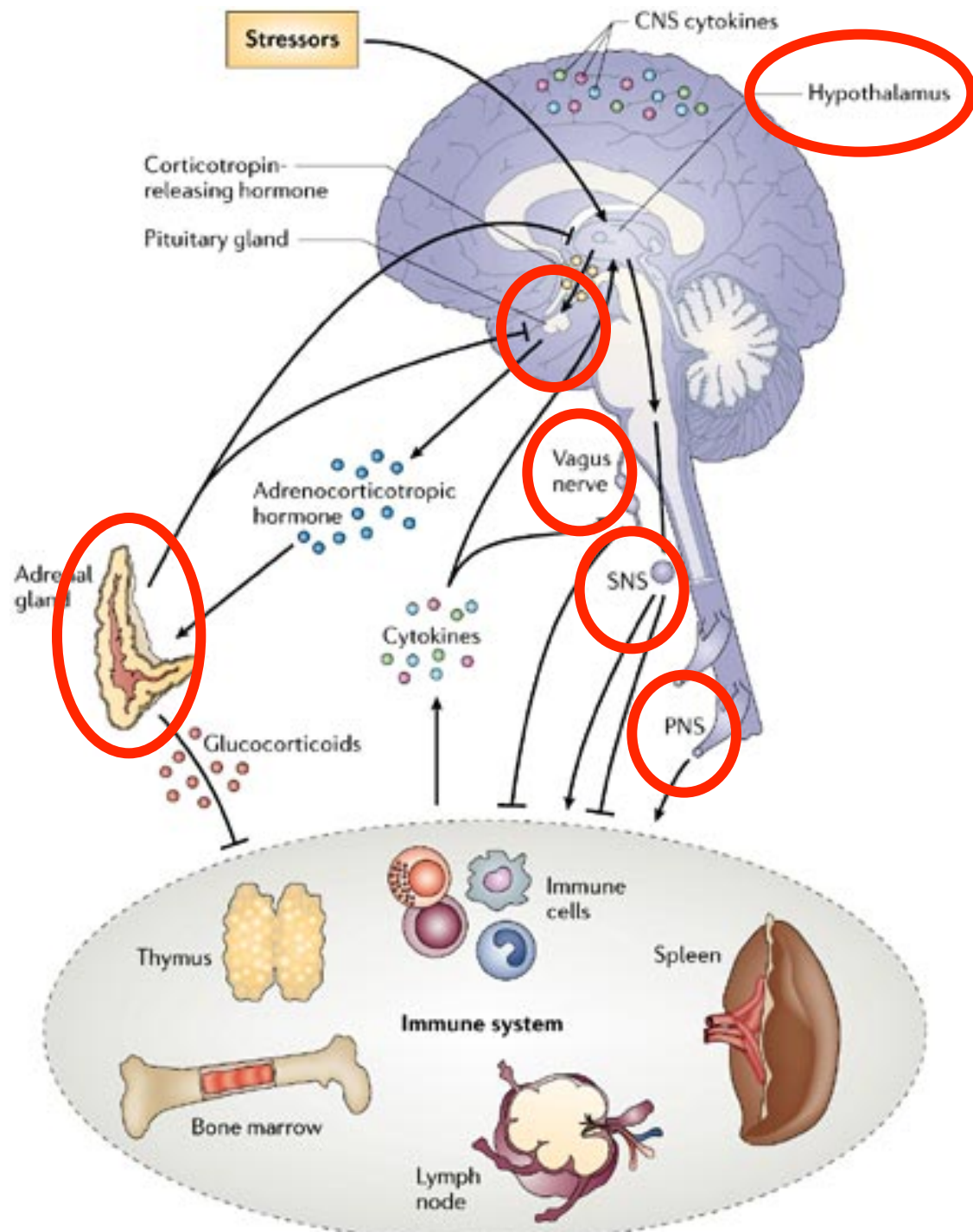


The General Adaptation Syndrome

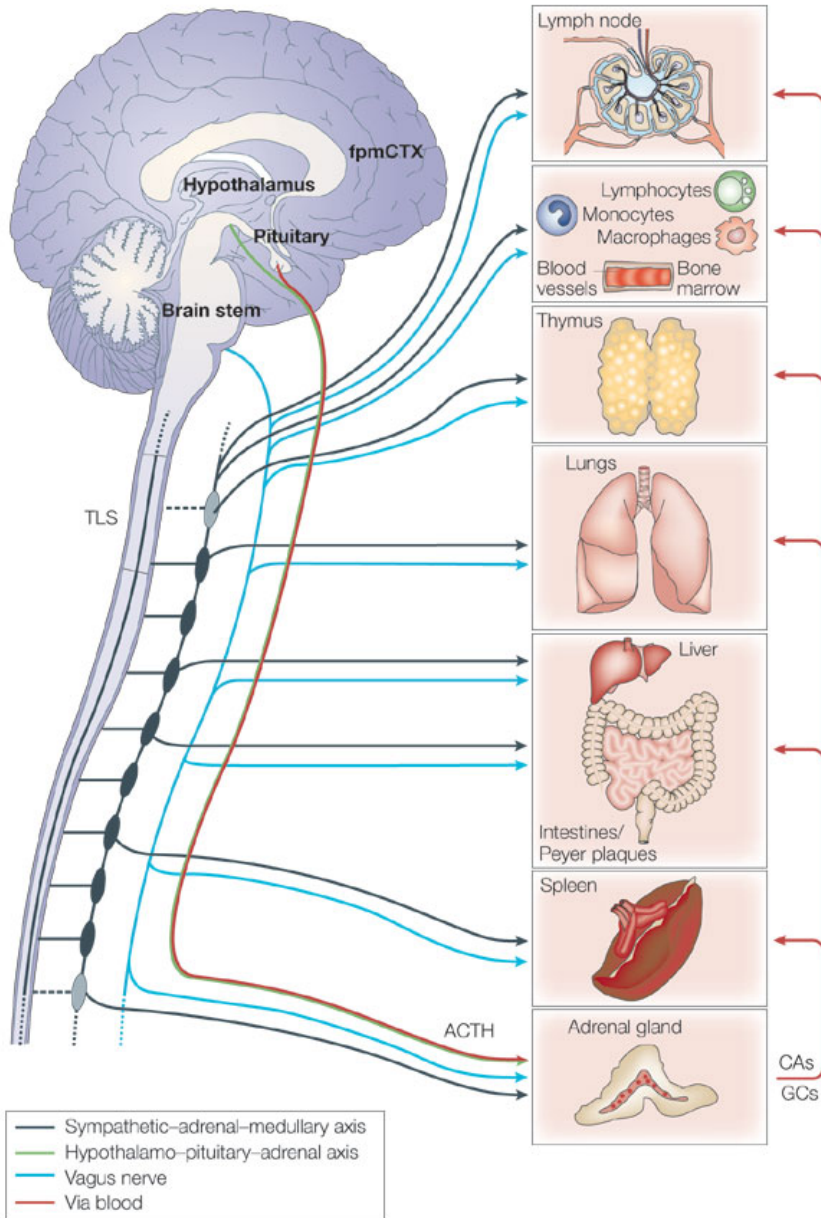
CNS regulation of inflammatory gene expression in immune cells



Conexões entre os sistemas nervoso, sistema endócrino e sistema imune

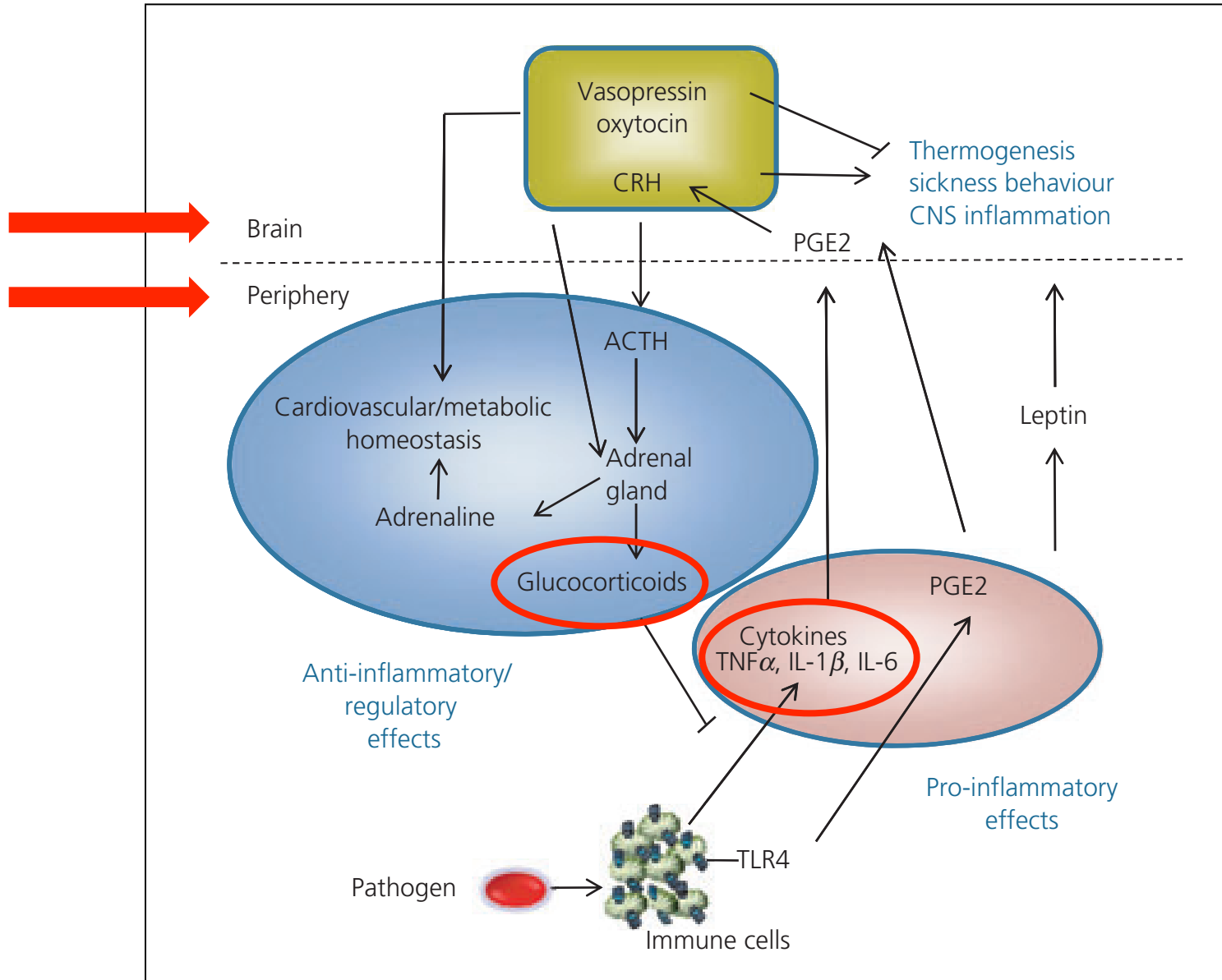


Interação neuroimunoendócrina

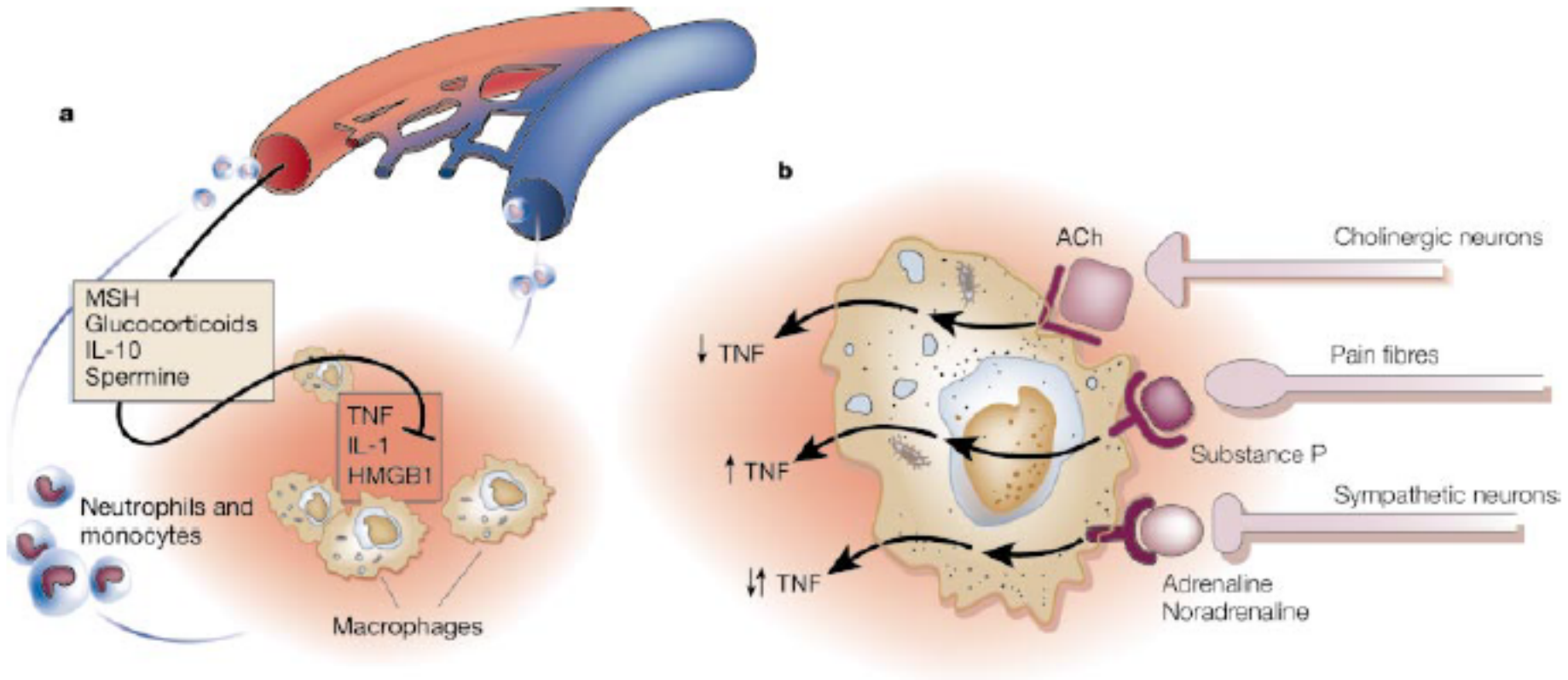


- Sensores dentro do sistema nervoso central e do sistema nervoso autônomo periférico captam informações sobre o estado de ativação do sistema imune.
- Estas informações são processadas no SNC pelo córtex premotor, hipotálamo, pituitária, tronco cerebral e glândula pineal.
- Em resposta, sinais são enviados por meio do eixo HPA, sistema nervoso simpático, sistema nervoso parasimpático (nervo vago) e eixo imune pineal (IPA).

Interações Imuno-neuroendócrinas



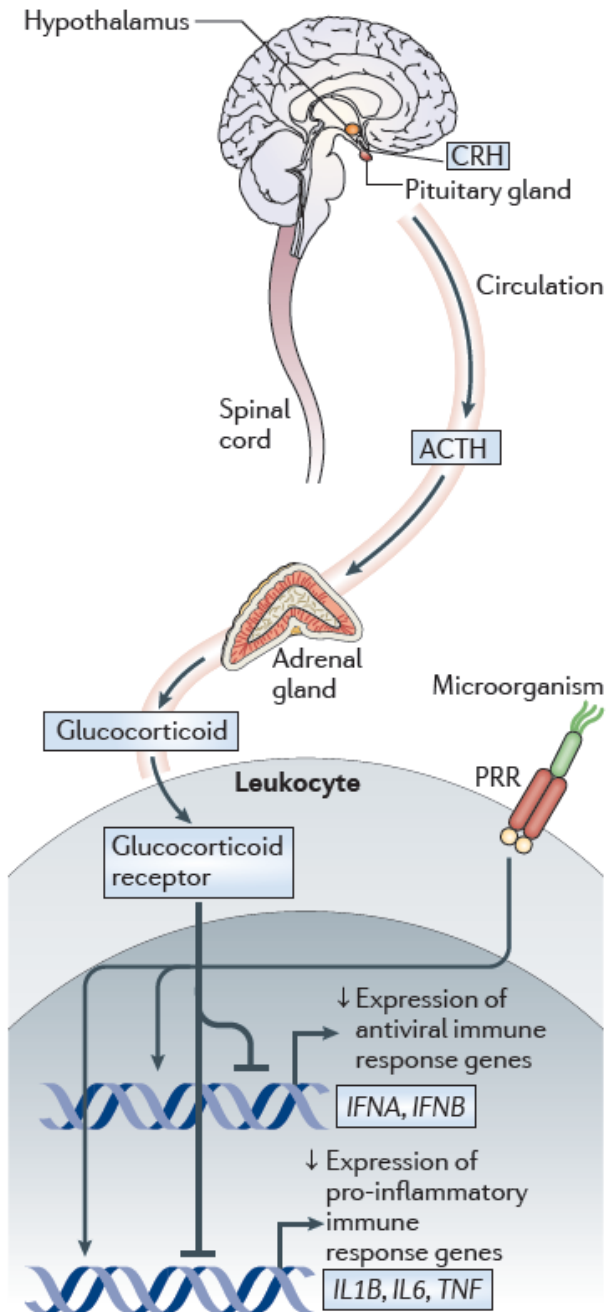
Resposta local e sistêmica



Comunicação bidirecional permite que o sistema nervoso coordene o sistema imunológico por meio de vias de ação sistêmicas e locais

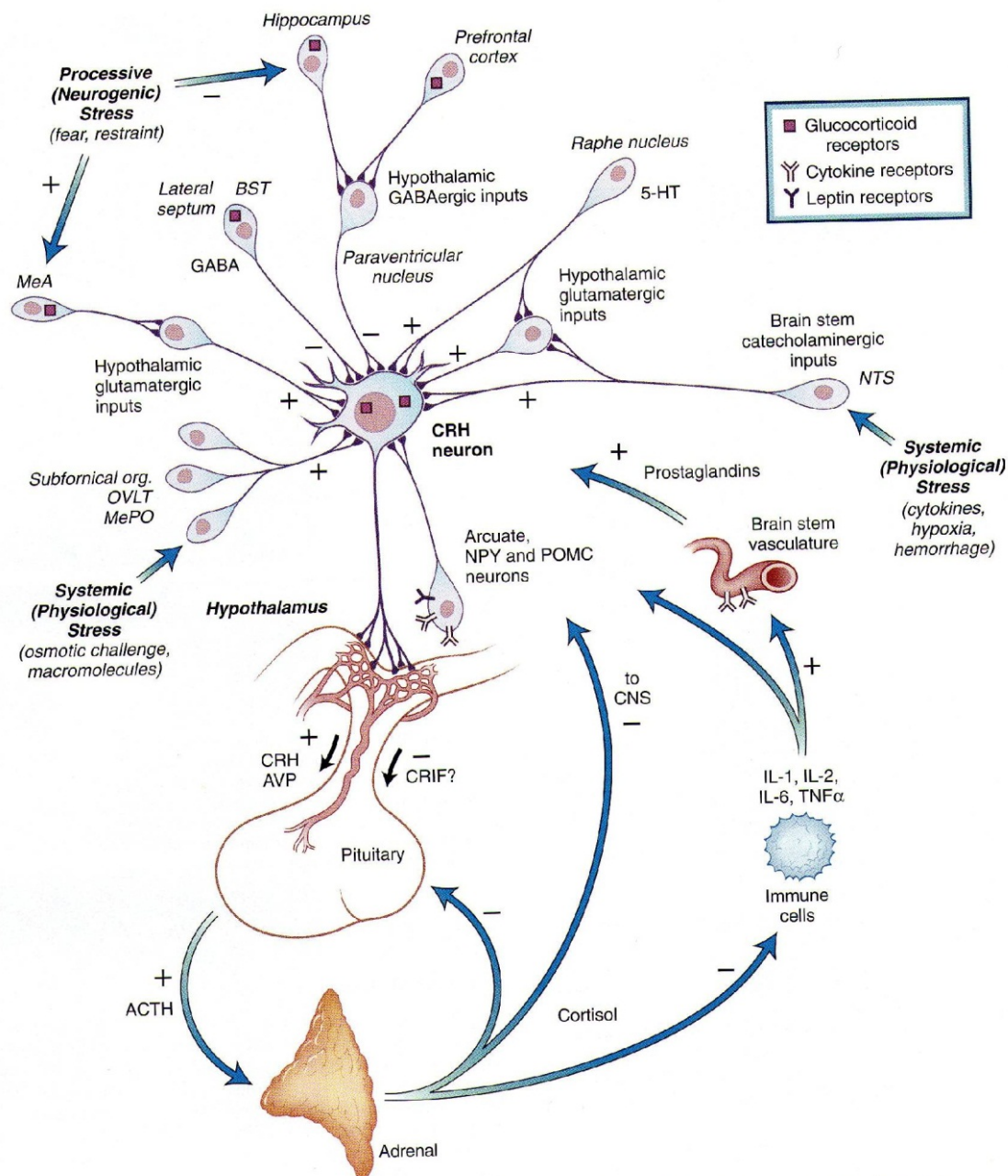
Eixo HPA

a Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

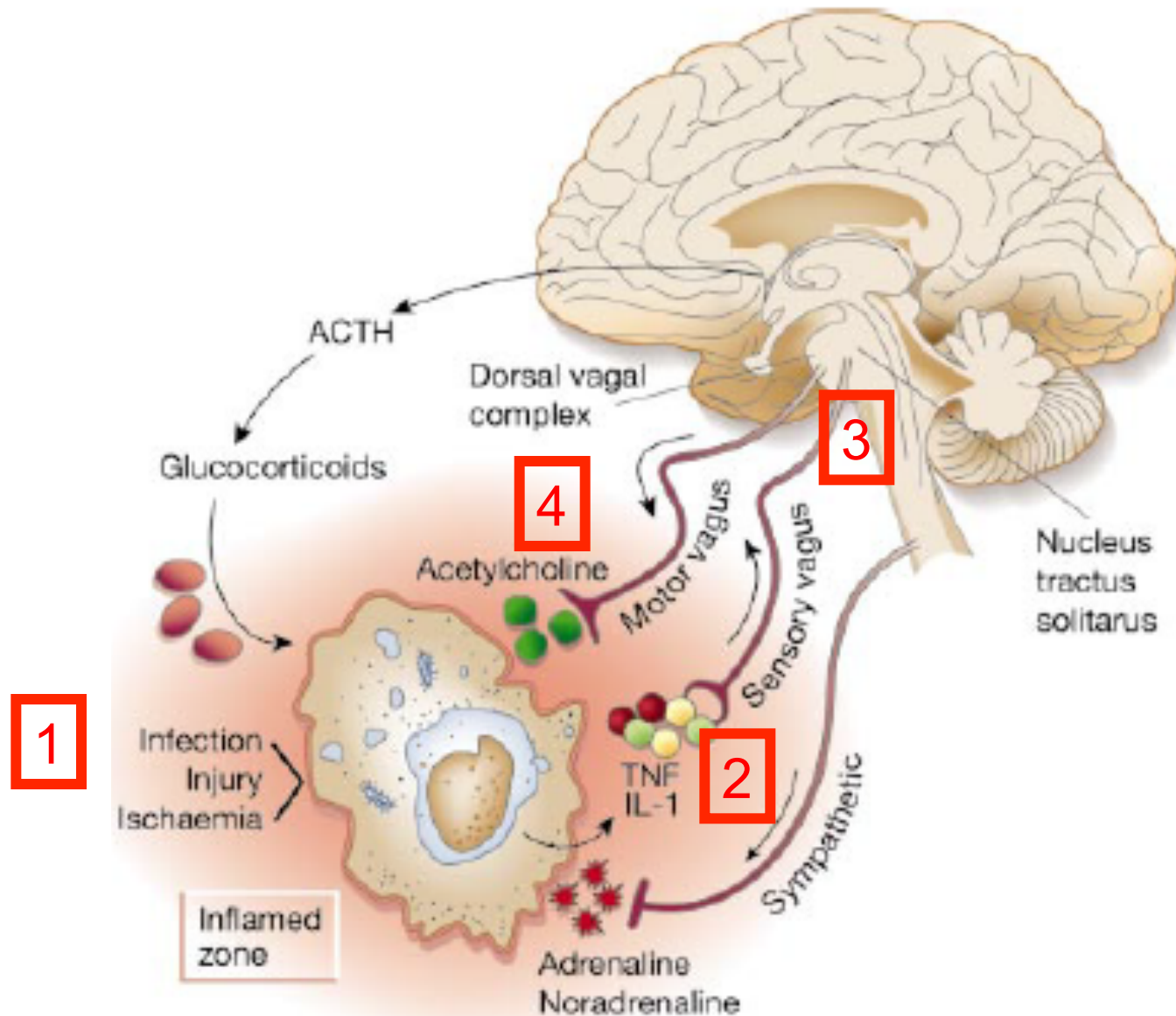


Glicocorticóides elevados pela ativação do eixo HPA ativam receptores nucleares para glicocorticóides e controlam expressão gênica

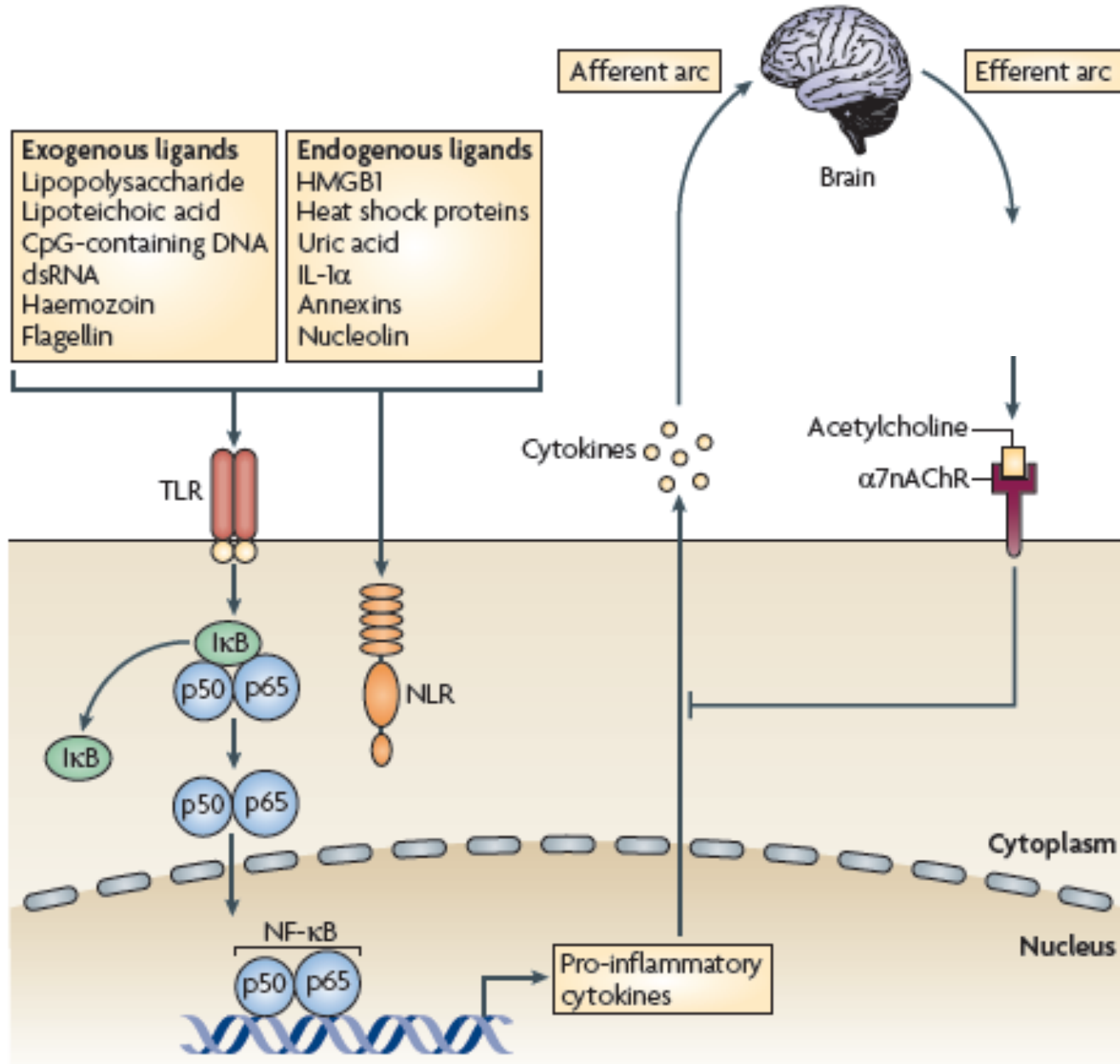
Regulação neuroendócrina da secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH)



Sistema inmunológico - Reflexo vagal



Inibição vagal da produção de citocinas



Nervo vago
Nervo esplênico

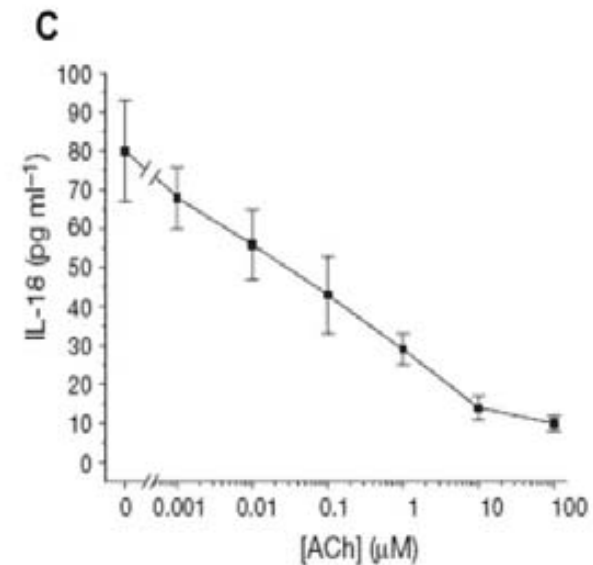
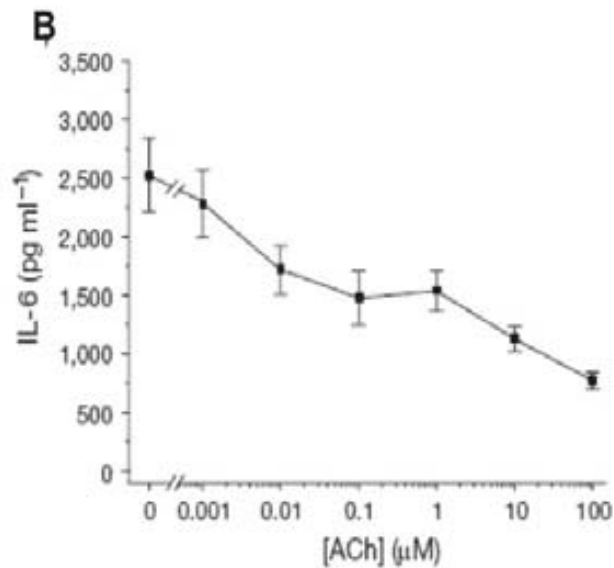
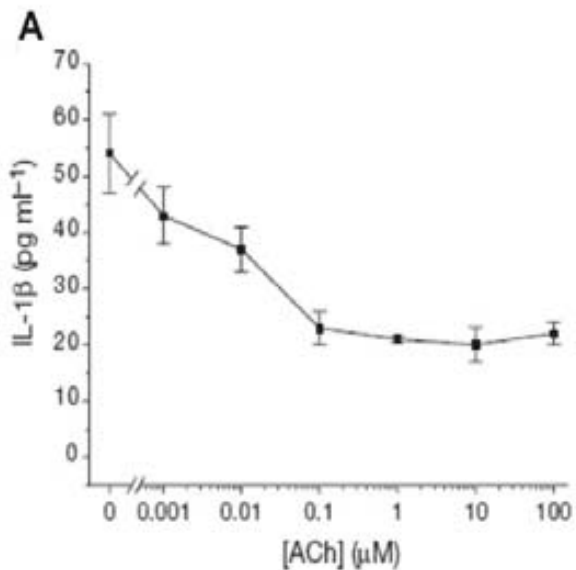
Macrófagos

Cytoplasm
Nucleus

Pro-inflammatory cytokines

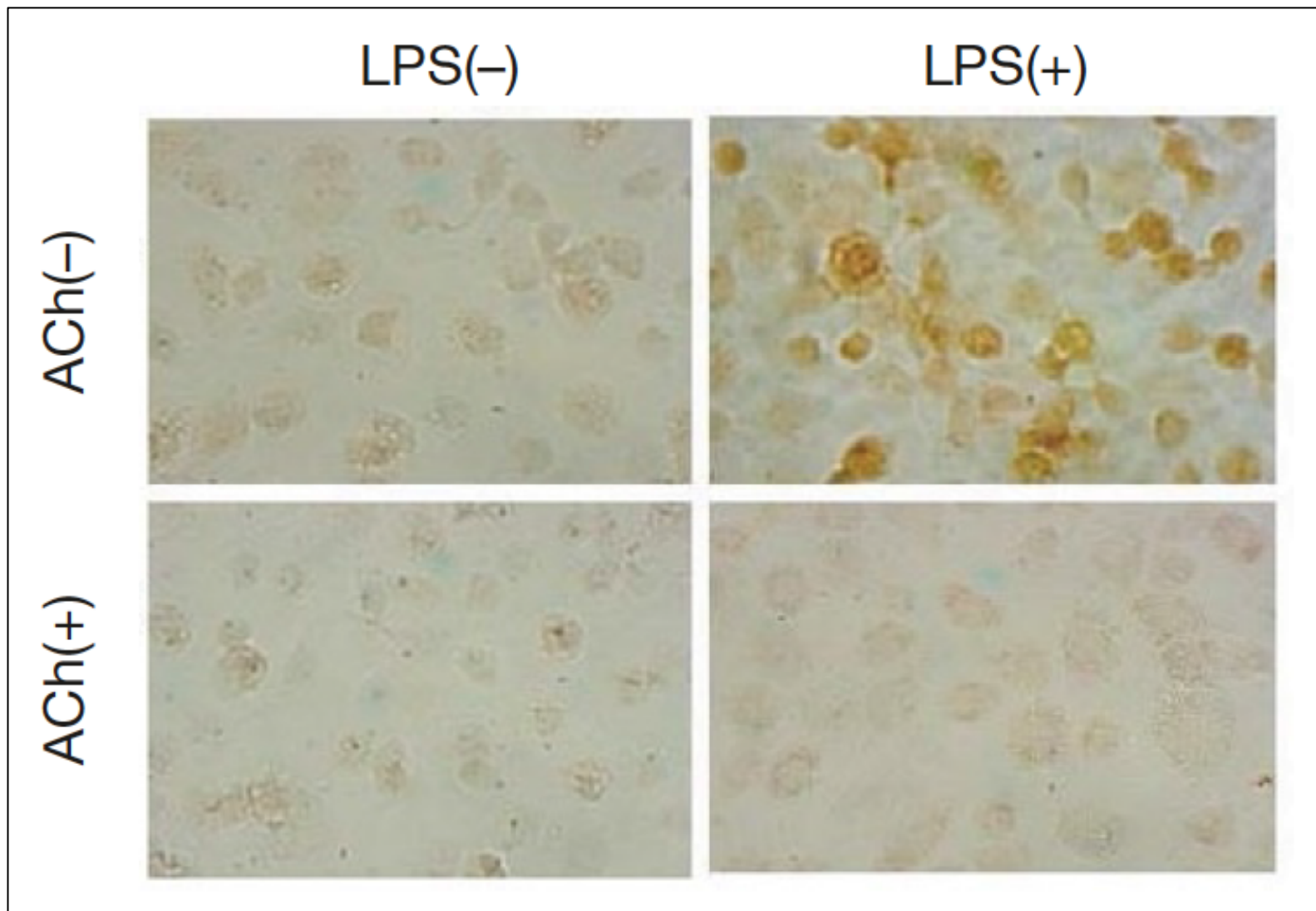
Sistema imunológico - Reflexo vagal

Acetilcolina inibe a produção de mediadores pró-inflamatórios por macrófagos estimulados com LPS



Borovikova et al., 2000

Acetilcolina inibe a síntese de TNF induzida por LPS em macrófagos humanos



Comunicação bidirecional entre os sistemas imune e neuroendócrino

