

# Az immun-endokrin rendszer. Egy új endokrin elmélet: a sejtes szállítmányozás problémája

Csaba György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

A múlt század nyolcvanas éveitől kezdődően számos vizsgálat bizonyította, hogy az immunsejtek (lymphocyták, granulocyták, monocyták, makrofágok, hízósejtek) hormonokat állítanak elő, azokat tárolják és szecernálják. Bár e hormonok mennyisége relatíve csekély, az immunsejtek mennyisége oly nagy, hogy endokrin szerepükkel foglalkozni kell. Jelentős különbségek vannak a klasszikus endokrin rendszer és az immun-endokrin rendszer között. Míg a „klasszikus” endokrin szervek sejtjei egyfajta hormont termelnek (monoproducere), addig az immunrendszer sejtjei poliproducere. E sejtek a hormonokat a termelőapparátussal együtt a szükségletek helyére tudják szállítani, ezáltal a hormonok hatásukat lokálisan tudják kifejteni. Ez mutatkozik meg például az endorfintermelő immunsejtek esetében a gyulladásos közegben, vagy a korai terhességben a chorionbolyhok körüli lymphocyták esetében. A hormontermelő immunsejtek receptorokkal is rendelkeznek, amelyekkel számos hormon jelét fogják fel. Ezáltal kétirányú kapcsolat jön létre a neuroendokrin rendszer és az immun-endokrin rendszer között, miközben az immun-endokrin rendszeren belül is van egy hormonális hálózat. A sejtes szállítmányozási (*packed transport*) teória e jelenségek magyarázatát adja meg. Orv. Hetil., 2011, 152, 777–784.

**Kulcsszavak:** immunsejtek, hormonok, immun-endokrin rendszer, endokrin szabályozás, hormonszállítás

## The immuno-endocrine system. A new endocrine theory: the problem of the packed transport

Since the eighties of the last century hormone content was justified in immune cells (lymphocytes, granulocytes, monocytes, macrophages and mast cells), which produce, store and secrete these hormones. Although the amount of these materials in immune cells is relatively small, the mass of the producers (immune cells) is so large, that the phenomenon must be considered from endocrinological point of view, underlying the important differences between the „classical” and immuno-endocrine systems. Cells of the classic (built-in) endocrine system are mono-producers, while immune cells can synthesize many types of hormones (polyproducers). In addition, these cells can transport the whole hormone-producing machinery to the site of need, producing a local effect. This can be observed, for example, in the case of endorphin producing immune cells during inflammation and during early pregnancy around the chorionic villi. Hormone producing immune cells also have receptors for many hormones, so that they are poly-receivers. Via hormone producing and receiving capacity there is a bidirectional connection between the neuro-endocrine and immuno-endocrine systems. In addition, there is a network inside the immuno-endocrine system. The packed transport theory attempts to explain the mechanism and importance of the immuno-endocrine system. Orv. Hetil., 2011, 152, 777–784.

**Keywords:** immune cells, hormones, immuno-endocrine system, endocrine regulation, packed hormone transport

(Beérkezett: 2011. március 24.; elfogadva: 2011. április 11.)

Amikor a „klasszikus” endokrin rendszerről beszélünk, önálló vagy más szervekbe beépített sejtcsoportok (szervek) hálózatát értjük alatta, amelyek némelyikét a központi idegrendszer vezérlete alatt működő központi

szerv szabályozza. Ezek a szervek hormonokat termelnek, amelyek elvégzik a szervezet endokrin szabályozását. A hormonok specifikus receptorokhoz kapcsolódnak és ezek közvetítésével hívják elő a sejt választ. Az

endokrin rendszer azonban folyamatosan bővül, újabb hormontermelő sejtcsoportokat ismernek fel és térképezik fel ezek kapcsolatát a már ismert endokrin szervekkel. Emellett egyre inkább nyilvánvalóvá válik, amit *Claude Bernard* már 150 évvel ezelőtt is sejtett [1], hogy gyakorlatilag minden sejt képes a szervezet homeosztázisát befolyásoló szignálmolekulákat termelni, olyanokat, amelyek kémiai szerkezetükben és hatásaikban azonosak a „hivatalos” endokrin szervek produktumaival. Ez nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy a hormonok és receptoraik már egysejtűszinten is megtalálhatók és működnek is [2, 3]. Ugyanakkor az endokrin rendszerbe nehéz besorolást kapni, a nem hivatásos szervek által termelt hormonokat legtöbbször mellékterméknek tekintették, egy olyan érdekességnek, amely az endokrin rendszerről alkotott képzetünket nem zavarja, még kevésbé változtatja meg.

A múlt század nyolcvanas éveiben *Blalock és munkatársai* felismerték, hogy az immunsejtekben polipeptid-hormonok vannak, amelyek termelődését, tárolását és szekrécióját a hipofízis hormonjai receptorális úton szabályozni tudják, sőt, ezen sejtek megtermelik a saját (hypophysealis) szabályozó hormonjaikat is [4, 5]. Tekintve az immunrendszer sejtjeinek óriási számát, ezt a megfigyelést már nem lehetett félresöpörni. Ezáltal megteremtődött az immunoendokrinológia, amelynek fő elemeit tárgyaljuk ebben a dolgozatban.

## Az immun-endokrin szabályozás

### *A proopiomelanokortin (POMC) rendszer*

A proopiomelanokortin gén egy hosszú polipeptid szintézisét irányítja, amelyből prohormonkonvertáz enzimek hasítanak le különböző peptidhormonokat. Ezek az adrenokortikotrop hormon (ACTH), lipotropin, melanotropin és az endorfinok, amelyek különböző szervekben – amelyek sejtjeiben a POMC gén működik – képződnek. A POMC gént először a hipofízis sejtjeiben mutatták ki, majd számos más szervben is, végül kiderült, hogy az immunsejtekben is jelen van és információt ad át. A mononukleáris sejtekben (B- és T-lymphocytá, -monocytá) éppúgy kimutatták, mint a granulocytákban. Ezek a sejtek rendszeresen termelnek ACTH-t és endorfint [6, 7, 8, 9, 10].

Az immunsejteknek van kortikotropin releasing faktor (CRF) receptora, amely által CRF jelenlétében ACTH- és endorfintermelésük növekszik [5, 11, 12, 13]. Külső faktorok ezt a szabályozást károsíthatják, például tartós alkoholabúzus tönkreteszi [14]. A sejtek azonban rendelkeznek ACTH-receptorokkal is, ezáltal lehetővé válik az immunrendszer egyéb tagjai által történő stimuláció [15] éppúgy, mint befolyásoltságuk a hipofízis által. Ez utóbbi közvetíti az idegrendszeri impulzusokat az ACTH és endorfin termelésére, miközben az ACTH-receptor izgatása az immunfolyamatokat befolyásolja. Ez utóbbiak között szerepel a ciklikus AMP fokozott

termelődése és a fokozott kalciumfelvétel [16], a B-lymphocytá-termelés növelése [17] és a lymphocyták aktivációja, az interleukin-2- (IL2-) termelés szabályozása [18], valamint az antitesttermelés fokozása [19], végül a TGF-béta-termelés csökkentése. Az ACTH éppúgy, mint az endorfin, tehát hatékony direkt immunszabályozó, miközben befolyásolja egyéb immunszabályozó hormonok termelődését is [20, 21, 22]. A lymphocyták által termelt ACTH egyéb hormonokkal együtt működve még a terhesség fenntartásában is különleges szerepet játszik [23].

Az endorfin fájdalomcsillapító szerepe a gyulladásoz területeken igen fontos. Ilyenkor nagyon sok immunsejt van jelen, amelyek bőségesen termelnek endorfint. Ezek között a sejtek között túlsúlyban vannak a granulocyták. Emberben viszont éppen ezek az immunsejtek tartalmaznak több endorfint [24, 25].

### *A tireotropin-trijód-tironin (TSH-T3) rendszer*

Az állati és emberi immunsejtek (lymphocyták, monocyták, makrofágok, granulocyták és hízósejtek) akár a vérkeringésben helyezkednek el, akár a peritonealis folyadékban vagy a thymusban, tartalmaznak T3-at. Ez a T3 nem a pajzsmirigy által termelt hormon, hanem a sejtek saját produktuma [26, 27]. A sejtekben működik a tiroxint trijód-tironinná konvertáló enzim is [28].

A pajzsmirigyhormon receptora, amely mindkét hormont kötni képes, sejten belül lokalizálódik és bejut a sejtmagba is, ahol a hormon hatását kifejti mind patkányban, mind emberben. Emiatt a pajzsmirigy hormonia, bárhol is termelődjék, szabályozni tudja a receptorral rendelkező immunsejtet (endokrin, parakrin és autokrin szabályozás).

A lymphocyták T3-termelése TSH által szabályozott. Ez a hormon, amely korábbi ismereteink szerint a hipofízis kizárólagos terméke, termelődik lymphocytákban is [26], akár T-sejt mitogén, akár tirotropin releasing hormon (TRH) által szabályozva. A lymphocytának tehát TSH-receptora is van. A receptor nagyon érzékeny, in vitro már 0,1 mU/ml TSH képes 50%-os T3-termelés-növekedést provokálni. Ezzel egyidejűleg a TSH növeli az antitestek termelődését [29]. A „klasszikus” TSH-T3 szabályozás tehát az immunsejtek esetében is jelen van: a TRH növeli a TSH-termelést, és utóbbi növeli a T3 termelődését [30]. Indirekt vizsgálatok arra utalnak, hogy a teljes enzimkészlet, ami a pajzsmirigyhormon előállításához szükséges, jelen van a lymphocytákban. A methimazol ugyanis gátolja az immunsejtek T3-termelését és ez a szer a tiroperoxidáz – a T3-szintézis kulcsenzimének – gátlója [31].

Sajnos, a TSH-T3 rendszer immunitásszabályozó funkciója még kiderítésre vár. Az eredmények részlegesek és nemegyszer egymásnak ellentmondóak. Van olyan kísérlet, amely TSH hatására a növekedési hormon termelődésének fokozódását és áttételesen az immun-

sejtszám feldúsulását és fokozott érését eredményezte [32], míg más kísérlet ezt nem tudta megerősíteni [33]. TSH szükséges az *in vitro* antitesttermeléshez [34] és a hormon mint limfokin funkcionál. Hypothyreosisban a lymphocytá T3-termelése és receptoraik kötési képessége is csökken, miközben a T4 csökkenti a T-sejtek citokintermelését. A T3 szabályozza a dendritikus sejtek érését és funkcióját [35] és segíti monocytákon az interleukinreceptorok expresszióját. Nem teljesen világos azonban, hogy a keringésben jelen lévő tetemes mennyiségű pajzsmirigyhormon felelős a leírt jelenségekért természetes körülmények között, vagy az immunsejtek által termelt hormon.

### *Egyéb hormonok és receptoraik*

#### **Melatonin**

A melatonin a tobozmirigy hormonja, amely később csatlakozott a klasszikus endokrin rendszerhez, az immunsejtekben is megtalálható [36]. A sejtek az alapmolekulát, a triptofánt veszik fel és rendelkezvén a melatonin szintéziséhez szükséges mind a négy enzimmel, előállítják a hormont [37, 38].

Az immunsejtek rendelkeznek melatoninreceptorokkal is. Ezek hatására, a tobozmirigy napszaktól függően változó tevékenysége miatt, ugyancsak változó mértékben álltanak elő adenil-cikláz és foszfolipáz enzimeket, amelyek második hírvivők előállításáért felelősek. Hogy ezen hírvivők koncentrációjának növekedése milyen immuntevékenységért felelős, még nem teljesen világos. Megfigyelték az antigén-prezentáció és a T-sejt-proliferáció fokozódását [39], a T helper sejt aktivitásának és IL2 release növekedését. Ugyancsak növekszik melatonin hatására az NK-sejtek, CD4+ sejtek és a granulocytamakrofág előalakok száma, miközben a CD8+ sejtek szaporodása gátlódik [39, 40, 41].

#### **Növekedési hormon (GH)**

Elsősorban a mononukleáris fehérvérsejtek, de egyéb immunsejtek is termelnek GH-t [42, 43], amely azonos a hipofízis GH-jával. Azonban nemcsak ezzel a hormonnal, hanem a növekedési hormon releasing faktorral (GHRH) és receptorral is rendelkeznek a lymphocyták [44].

A GH fokozza a T- és B-sejt-proliferációt és az immunoglobulin-szintézist, valamint modulálja a citokinválaszt éppúgy, mint ahogy növeli a myeloid progenitor sejtek érését és a thymus működését [45, 46]. Ezek direkt hatások, tehát nem igénylik közvetítő igénybevételét.

#### **Inzulin**

Inzulin jelenlétét kimutatták makrofágokban, granulocytákban és lymphocytákban egyaránt [27]. A sejtek aktivált állapotában inzulinreceptorok is megjelennek a sejtek plazmamembránjában [47]. A hormon befolyásolja egyéb hormonok (T3 és hisztamin) termelődését lymphocytákban *in vivo* és *in vitro* [48] egyaránt.

#### **Gonadotriponok**

A mononukleáris fehérvérsejtek choriogonadotropint (HCG) szecernálnak a terhesség alatt [49]. A HCG-nek elsőrendű szerepe van korai terhességben a félig idegen embrió kivetésének gátlásában [50]. A lymphocyták ezenkívül luteinizáló hormon releasing hormont (LHRH) is termelnek [51].

#### **Prolaktin**

A hipofízis laktogén hormonját ugyancsak termelik az immunsejtek, főleg a B- és T-lymphocyták [52, 53] és erre a hormonra receptoraik is vannak. E receptorok GH-t is kötni képesek, valószínűleg a két hormonnak közös receptora van. A hormon termelődését a hipofízis befolyásolja, ennek kiirtása után a limfoid állomány csökken [54].

A prolaktin multifunkcionális immunregulátor, amely befolyásolja a dendritikus sejtek érését, egyéb immun-(B- és NK-, valamint makrofág-) sejtek funkcióját, miközben úgy viselkedik, mint egy citokin [54]. Az utóbbi időben megfigyelték, hogy autoimmun betegségekben a szérumprolaktinszint megemelkedik, és ennek alapján feltételezik a hormon szerepét e kórképekben [55].

#### **Leptin**

A hormon szintézisét nem, de leptinreceptorok jelenlétét kimutatták lymphocytákban. E receptorok közvetítésével a leptin fontos mediátor szerepet játszik gyulladási folyamatokban, befolyásolva a CD4+ sejtek proliferációját, és indukálja a mononukleáris sejtek GH-szekrécióját [56].

#### **Hisztamin**

Régóta ismert, hogy a hízósejtek granulomai hisztamint (is) tartalmaznak, ami degranuláció alkalmával kiürül a sejtekből. Újabban kiderült, hogy egyéb immunsejtek, mint a lymphocyták, granulocyták és makrofágok is tartalmaznak hisztidin-dekarboxiláz enzimet és termelnek hisztamint. A hisztamin fontos szerepet játszik a gyulladási és allergiás reakciókban éppúgy, mint számos immunfolyamatban, befolyásolva a citokinegyensúlyt [57].

#### **Szerotonin (5-HT)**

A szerotonin ugyancsak jelen van a hízósejtek szemcséiben, valamint a makrofágokban és a mononukleáris fehérvérsejtekben. A szerotonintranszporter és a szerotoninreceptor ugyancsak megtalálható [58]. Az 5HT-nek szerepe van a limfokin szekrécióban, az interferon-gamma-termelésben, és befolyásolja a T-lymphocytákat éppúgy, mint a dendritikus sejteket [59].

### *Az immunsejtek hormonális imprintingje*

A hormonális imprinting epigenetikus folyamat, amely alapvetően befolyásolja a gének megnyilvánulását, ezáltal az imprintált sejtek válaszkészségét. Az imprinting programszerűen a perinatalis kritikus periódusban megy

végbe, amikor az érőben lévő hormonreceptor, már az anya szervezetén kívül, először találkozik a célhormonnal. Ez szükséges a receptor érése érdekében. Ez szükséges a receptor érése érdekében. Ilyenkor azonban a receptor kötni képes a célhormonhoz hasonló idegen molekulákat is, amelyek az imprinting folyamatát eltorzítják, így hibás imprinting jön létre [2]. Ennek (receptorkötési, hormontermelési, magatartási stb.) következményei életre szólóak. Az imprinting azonban nem életkorhoz, hanem fejlődési fázishoz kötött, és érett (felnőtt) szervezetben is vannak differenciálódó sejtek, amelyek receptorszinten ható idegen molekulák (vagy feleslegben ható saját molekulák) jelenlétében hibásan imprintálódnak. Ilyen differenciálódó sejtek az immunrendszer csontvelőben képződő sejtjei is. A perinatalisan béta-endorfinnal imprintált patkányok immunsejtjei például felnőttkorban kevesebb szerotonint és több hisztamin tartalmaznak, mint a kontrollok. Ugyancsak drasztikusan befolyásolja a perinatalis A- vagy D-vitamin, valamint a benzpirénimprinting a hormonszinteket felnőttkorra [2, 60]. Ha elválasztási korban kapták az állatok az endorfin-, szerotonin- vagy antihisztamin-kezelést, felnőttkorra az immunsejtek endorfin-, szerotonin- és hisztamin-tartalma jelentősen eltért a kontrolloktól. Hangsúlyozottan mindig egyetlen kezeléssel van szó, ez elegendő a hibás imprinting kiváltásához.

A perinatalis hormonális imprinting átadódik az utódgenerációkra. „A” vitaminnal történő imprinting majdnem megkétszerezte az utódgeneráció immunsejtjeinek ACTH- és T3-koncentrációját [61]. Az anyák egyszeri endorfinkezelése a késői terhesség alatt még a harmadik generációban is éreztette a hatását az immunsejtek hisztamin- és szerotoninkoncentrációjára.

### *Hormonok az immunsejtek magjában*

A szteroidhormonok és a T3 közismerten bejut a citoplazma és a sejtmag között ingázó receptorok segítségével a sejtmagba, ahol hatásukat kifejtik. Úgy tűnik azonban, hogy a polipeptidhormonok és biogén aminok is képesek bekerülni a sejtmagba. Az első megfigyelések még évtizedekkel ezelőtt történtek [62], azonban csak mostanában nyertek megerősítést [63]. ACTH és GH a hízósejtek magjában volt megfigyelhető, míg a biogén aminok ugyancsak a hízósejtek és lymphocyták magjában és perinukleárisan lokalizálódtak. A jelenség funkcionális magyarázata még nem történt meg.

### *A stressz befolyása az immunsejtek hormontartalmára*

Már *Selye János* kimutatta a stressz és a neuroendokrin rendszer közötti összefüggéseket, és azóta is számos kísérlet hívta fel erre a figyelmet. Hosszas táplálék- és vízmegvonás (felnőtt állatban) csökkenti az immunsejtek T3- és szerotonintartalmát, és ha ez perinatalisan tör-

ténik, az utód immunsejtjeinek ACTH-tartalma növekszik [64]. Az elválasztási korban lévő patkány stresszelése is tartós zavarokat okoz a T3- és hisztamin-tartalomban [65]. Ez jelzi, hogy a stressz nemcsak akut zavarokat tud létrehozni az immunsejtek hormonanyagcseréjében, de imprintinget vált ki, valószínűleg az endokrin egyensúly megzavarásával.

### *Alkohol hatása az immunsejtek hormontartalmára*

Az alkoholabúzus tönkreteszi az immunrendszert, míg rendszeres és mértékletes alkoholfogyasztás segítheti azt. Az antigén-prezentáló és T-sejt-funkció – éppúgy, mint a citokintermelés – gátlódik alkoholabúzus esetén [66]. Az alkoholnak azonban imprintáló hatása is van. Ha a nőstény patkány terhessége harmadik napján fogyaszt alkoholt, az utód immunsejtjei jóval kevesebb inzulint termelnek felnőttkorban, mint a kontrolloké [67]. Ha az anya a terhesség végén vagy laktáció alatt fogyaszt alkoholt, jelentős változások következnek be az utód immunsejtjeinek szerotonintermelésében [68].

### *A nemtől függő hormontartalom*

Közismert, hogy a női nem immunrendszere aktívabb, mint a férfié, és autoimmun betegségek is gyakrabban fordulnak elő nőkben [69, 70]. Míg az immunsejtek által termelt citokinek termelődése a nem által nem, de szexuálhormonok által befolyásolt, addig a két nem hormontermelése eltérő. Felnőtt nőstény patkányok immunsejtjeinek ACTH-, endorfin- és progeszterontermelése jelentősebb, mint a hímeké [71], és hasonló eredmények mutatkoztak (az ACTH kivételével) éretlen állatokban is. Ez arra utal, hogy a szexuális érettség nem befolyásolja a hormonális eltérést.

### *Egy hormon hiányának befolyása*

Ha az immunsejtből egyik hormon termelésének képessége hiányzik, a többi hormon termelésében is zavar keletkezik. Ez mutatkozik meg hisztidin-dekarboxilázgén-kiütött egerekben: ilyenkor az ACTH, T3 és endorfin termelése is zavart [72].

### *Hormontranszport és helyi hatás*

Gyulladásos szövetekben a lymphocyták feldúsulnak és endorfin választanak el a fájdalom csökkentésére [21, 24, 73]. A gyulladt fog pulpájában például nagyszámú CD3-sejt jelenik meg [74]. A talp kísérletes gyulladása esetén az endorfintermelő lymphocyták mennyisége a fájdalom mértékétől függően változik [75]. Ha endorfinellenes antiszérumot fecskendeznek a talpba, az endorfinhatás gátlódik [76], ami jelzi az endorfin lokális hatását, amely tehát nemcsak az agyban, hanem a szerve-

zet számos helyén (még visceralis fájdalom esetében is [77]) megmutatkozik. Az endorfint hordozó sejtek – makrofágok, monocyták, lymphocyták és granulocyták – aktivált állapotban vannak [73, 76] és az endorfint membránba burkolt granulumok formájában hordozzák. *Blalock* szerint az endorfin lokális fájdalomcsökkentő hatása igen jelentős [21].

Kísérletes autoimmun encephalomyelitisben (EAE) lymphocyták infiltrálják a központi idegrendszert. Ezek neurotrop faktort (NGF) termelnek, ezáltal csökkentik a gyulladást és az autoimmun folyamatot, védve a myelint [78, 79].

A legkomplexebb lokális immun-endokrin hatás talán az embrionális fejlődés alatt figyelhető meg. Az NK-sejtek feldúsulnak a méhben (uNK-sejtek) a trofoblasztok által termelt hormonok hatása alatt és angiogén növekedési faktort termelnek. Ez megkönnyíti az implantációt, serkenti a spirálartériák létrejöttét és segíti a trofoblasztok differenciálódását. Az uNK-sejtek szekréciós tevékenységét a fejlődő embrió hormonjai át tudják programozni. A sejtek ekkor progeszteronreceptorokat fejlesztenek ki és mediátor anyagokat szecernálnak [80, 81, 82].

## Az immun-endokrin rendszer jelentősége és egy új endokrinteória

Az endokrin rendszer a maga szerveivel és sejtcsoportjaival komplettnek látszik, és a róla szerzett ismereteink kellőképpen szolgálják a hozzájuk kapcsolható betegségek diagnosztikáját és terápiáját. Ugyanakkor nem tudjuk, hogy az immunsejtek által termelt hormonok milyen szerepet játszanak a szervezetben, illetve, hogy egyáltalán van-e valamilyen szerepük, vagy csak a technika fejlődésével felismert „szennyezések”, amelyek fizioiógias vagy patológiás szerepet nem játszanak. Ez utóbbit volna a legegyszerűbb tudomásul venni, azonban nem tehetjük meg, nemcsak azért, mert már túl sok munka fekszik a rendszer feltérképezésében, hanem, mert az immunsejtek tömege nem engedi meg. Pontosan nem tudjuk mérni, mennyi lehet egyetlen immunsejt hormontermelése, de valószínűnek tűnik, hogy például egy lymphocyta T3-termelése eltörpül egy pajzsmirigysejt hasonló funkciójának mértéke mellett. Ha viszont figyelembe vesszük az immunsejtek számát és ezt viszonyítjuk a pajzsmirigysejtek számához, már egészen másféle képet kapunk. Felnőtt emberben a lymphocyták számát 400–500-szor  $10^9$ -re becsülik, amely mennyiségnek mintegy 2,2%-a van jelen a keringésben, 41,3%-a a nyirokcsomókban és a tonsillákban, 15,2%-a a lépben, 10,9%-a a thymusban és 15%-a a csontvelőben [83]. Ha mindezt súlyegységekre váltjuk át, akkor a lymphocyták tömege férfiben mintegy 1500 g és nőben mintegy 1200 g [84], ami gyakorlatilag egyenlő a máj vagy az agy súlyával. Ehhez képest viszont a pajzsmirigy tömege törpül el, és akkor még nem is számoltunk az immunrendszer többi, ugyancsak hormont termelő

sejtjének a tömegével. Az immunsejtek hormontermelését tehát nem lehet felejtethetővé tenni, számolni kell vele. Ráadásul ezek a sejtek rendelkeznek receptorokkal, amelyek révén a központi idegrendszer által irányítva, a klasszikus endokrin rendszerben termelő serkentő vagy gátló szignálmolekulák (hormonok) jeleit venni tudják és továbbítani a sejtbe, a válasz előhívására.

E rendszer jelentőségét tulajdonképpen csak az immunitás vonatkozásában vizsgálták, tehát hogy hogyan hat az immunsejtek aktivitására, az általuk termelt immunszubsztanciákra, az immunválaszban szereplő tényezőkre, de nem elemezték, hogy e hormonok jelenléte hogyan befolyásolja a klasszikus endokrin rendszer által megcélzott szerveket. Ez bizonyos mértékig érthető, hiszen az általuk termelt hormonok nem újonnan felismertek, és hatásaik is ismertek. Nem ismert azonban az, hogy mit jelent, ha e hormonokat nem a klasszikus endokrin mirigyek termelik, tárolják és szecernálják, hanem az immunsejtek. E nélkül pedig nem ismerhetjük fel az immun-endokrin rendszer jelentőségét. Ezért érdemes megnézni a két, klasszikus és immun-endokrin rendszer közötti alapvető különbségeket.

1. Egy endokrin mirigysejt specifikus hormont termel: a pajzsmirigysejt tiroxint, a Langerhans-szigetek B-sejtjei inzulint, a mellékvesével adrenalinot stb. Ezek a sejtek tehát *monoproducere*k, amelyek a receptoraikat érő stimulus (vércukorszint-emelkedés, TSH stb.) hatására elkezdik egyedi produktumuk előállítását és szekrécióját. Ezzel szemben az immun-endokrin rendszer sejtjei saját maguk is különbözőek (például lymphocyta és granulocyta) és minden eddig vizsgált hormon termelésére képesek, tehát *poliproducere*k. Ugyanaz a sejt képes inzulint, melatonin, TSH-t, tiroxint stb. termelni a megfelelő receptor expozíciójának megfelelően. Tehát e sejtek sokféle hormon termelésére utasítást adó aktív génekkel és sokféle jelet venni képes receptorokkal rendelkeznek.

2. A másik, talán leglényegesebb különbség a klasszikus és immun-endokrin rendszer között, hogy ez utóbbinak sejtjei mozgékonyak, a szervezet szinte bármely helyén meg tudnak jelenni, ott jelet fogni és a saját maguk által termelt és tárolt hormont leadni. E sejtek jelentősége nem hasonlítható össze a véráramával, amely a klasszikus endokrin rendszer termékeit szállítja, mert az immunsejtek magukkal viszik az egész gyártási rendszert, helyben tudják előállítani és szecernálni a hormonokat (egyet vagy többet) attól függően, hogy milyen külső utasítást kapnak, vagy milyen helyi jelet érzékelnek. Az endokrin mirigy a véráramba szecernál, és a jelet (hormont) a célsejt válogatja ki a jelek óceánjából, tehát nagy mennyiségű jelmolekulának kell jelen lennie, míg az immunsejt a jelmolekulát helyben gyárthatja és – ha szükséges, kis mennyiségben – célzottan adhatja le. Példaként tekinthetjük az endorfint, amelyet az immunsejt a gyulladással szövetben termel és lead, lokális hatást fejtve ki anélkül, hogy az agyat narkotizálna [85]. Ez egy sejtre célzott parakrin hatás. Ugyanakkor megvan annak

a lehetősége, hogy az immunsejtek tömege központi utasítás hatására a vérkeringésbe adja le nem elhanyagolható mennyiségű hormonját, így járulva hozzá a klasszikus rendszer működéséhez. Valószínű azonban, hogy egy eddig ismeretlen finom hangolóberendezés is szükséges, amely meghatározza, hogy mikor, milyen hormon, milyen mennyiségben szecernálódjék.

3. Igen lényeges különbség a két rendszer között – mint ez már a korábbiakból is kiderült –, hogy az immun-endokrin rendszer sejtjei nemcsak univerzális hormontermelők, hanem univerzális jelfogadók is. Receptorokat nyújtanak ki minden trop vagy nem trop hormon felé, és rendelkeznek a megfelelő szignáltranszdukciós rendszerrel is, a dekódolt jel üzenetének továbbítására. Ebből a szempontból nézve az immunsejt egy komplex endokrin egység, egy mobil hormongyár, amely a termelést neuroendokrin szabályozás alatt végzi el. Ugyanakkor, mint ez a korábbiakból kiderült, e rendszer sejtjeinek nagyobb része nincs a keringésben, hanem szervekben, mint a nyirokcsomók, lép stb. rostokol. Ez lehetővé teszi számára a közvetlen hormonális hálózat kiépítését (intraszisztem szabályozás), amely az immunsejtek egyéb produktumaival is kapcsolatot hoz létre [86, 87]. Mint ez már kiderült az egysejtűek esetében [2], itt a hormonok egyedi sejteket (élőlényeket) szabályoznak, a sejtpopuláció tagjait azon a körön belül, amelyben vizes közegben a hormon hatni képes. Ez a funkció marad meg a magasabb rendűekben, egyedülként az immunsejtek által, amelyek mobilisak, ugyanakkor a környezetükben élő sejt fajtátsáikat is befolyásolni képesek.

4. Ha a fentieket figyelembe vesszük, akkor az immun-endokrin rendszerben beszélhetünk: *a)* neuroimmun szabályozásról, amely a központi idegrendszer által vezérelt szervek (például a hipofízis vagy egyéb stabil endokrin szervek, mint a pajzsmirigy) hormonjai révén valósul meg. Az immun-endokrin hormon ilyenkor a véráramba kerül és visszajelent az idegrendszer felé; *b)* intra-immun endokrin szabályozásról, amely az immun-endokrin rendszeren belül valósul meg autokrin vagy parakrin módon; és *c)* mobil, lokális immun-endokrin szabályozásról, amikor az immunrendszer hormon-előállító, -szállító és -szecernáló sejtjei szignálmolekulák által irányítva a szükségletek helyszínén jelennek meg és látják el funkciójukat. Ez utóbbihoz az immunsejtek felismerési képessége szükséges. Ez a képesség az immunsejtekben adott, és erre számos bizonyítékot lehetne felhozni. Ez jelentkezik például az endorfintermelő immunsejtek megjelenésekor és működésekor a gyulladáshoz kötött szövetekben, vagy e sejtek felhalmozódásakor a korai embrionális fejlődésben a chorionbolyhok környezetében.

Említésre érdemes, hogy mai ismereteink szerint az emlőszervezetben két olyan sejtszisztéma van, amely tanulásra, tehát a megszerzett ismeretek raktározására és felhasználására képes: a központi idegrendszer és az immunrendszer. Mindkét rendszernek van hormonális

végrehajtó egysége, az idegrendszernek a beépített endokrin szervek, az immunrendszernek pedig a saját sejtjei. A tanulni képes központi idegrendszer tehát különálló monoproducer sejtekkel végezteti el a szabályozótevékenységet, míg az immunsejt nemcsak poli-producer, de a szabályozóanyag-termelést is magában hordja. A rendszer felépítésének alapvető hasonlósága mellett tehát itt is jelentősek a különbségek az immunsejtek mobilitása és a központi idegrendszer stabilitása miatt. Ennek ellenére a két rendszer együttműködik a szervezet homeosztázisának fenntartása érdekében.

Az immunrendszert egészen a legutolsó időkig úgy kezelték, mint sejtek tömegét, amelyek védik a szervezetet a behatoló kórokozók ellen, míg rá nem jöttek, hogy a rendszer eredeti szerepe a belső egyensúly fenntartása azáltal, hogy sejtjei el tudják különíteni a sajátot és az idegent, ez utóbbi akár kívülről jutott be, akár belsőleg, a sajátból alakult át. Az idegent – normális körülmények között – a sejtek megtámadják, elpusztítják és kiküszöbölik a szervezetből. Ez teljesen más beállításba helyezte az immunrendszert és egy olyan pályára állította, amelyen ismereteink folyamatosan szélesednek. Most az immunrendszer endokrin szerepének felismerése az, amely bővíti róla alkotott ismereteinket és helyezi egy olyan pozícióba, amelyben a másodlagos immunvonatkozások az elsődleges endokrin funkciót segítik. Az immunrendszer tehát jóval komplexebb, mint azt korábban hittük, a hormon az immunsejtekben – úgy tűnik – nem melléktermék, hanem igen fontos endokrin szereplő. Ez jelen pillanatban csak egy – nem megalapozatlan – teória: a sejtes szállítmányozási (packed transport) hipotézis [88]. Mivel ennek fontos klinikai jelentősége is lehet, egyrészt kísérletesen bizonyítandó, másrészt érdekesnek tűnne immunsejtes betegségekből az endokrin zavarok tanulmányozása.

## Köszönetnyilvánítás

A szerző és munkatársai által végzett, a dolgozatban szereplő kísérleteket az OTKA és az ETT támogatta.

## Irodalom

- [1] Bernard, C.: Lecons de physiologie experimentale appliquee a la medicine. Paris, 1855.
- [2] Csaba G.: Hormonális imprinting: a kiszámíthatatlan jövő. Orv. Hetil., 2010, 151, 1323–1330.
- [3] LeRoith, D., Liotta, A. S., Roth, J. és mtsai: Corticotropin and beta-endorphin-like materials are native to unicellular organisms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, 79, 2086–2090.
- [4] Carr, D. J., Blalock, J. E.: „Classical” neuroendocrine peptide hormones produced by cells of the immune system. Brain Behav. Immun., 1988, 2, 328–334.
- [5] Carr, D. J., Blalock, J. E.: From the neuroendocrinology of lymphocytes toward a molecular basis of the network theory. Horm. Res., 1989, 31, 76–80.
- [6] Bost, K. K., Smith, E. M., Wear, L. B. és mtsai: Presence of ACTH and its receptors on a B lymphocytic cell line: a possible autocrine function for a neuroendocrine hormone. J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 1987, 1, 23–27.

- [7] *Smith, E. M., Harbour-McMenamin, D., Blalock, J. E.*: Lymphocyte production of endorphins and endorphin-mediated immunoregulatory activity. *J. Immunol.*, 1985, *135*, 779s–782s.
- [8] *Berczi, I.*: The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, *30*, 3–12.
- [9] *Ohta, K., Shichiri, M., Kameya, T. és mtsai*: Thymic hyperplasia as a source of ectopic ACTH production. *Endocr. J.*, 2000, *47*, 487–492.
- [10] *Harbour, D. V., Smith, E. M., Blalock, J. E.*: Splenic lymphocyte production of an endorphin during endotoxic shock. *Brain Behav. Immun.*, 1987, *1*, 123–133.
- [11] *Hendricks, D. L., Mashaly, M. M.*: Effects of corticotropin releasing factor on the production of adrenocorticotrophic hormone by leukocyte populations. *Br. Poultry Sci.*, 1998, *39*, 123–127.
- [12] *Carr, D. J., DeCosta, B. R., Jacobson, A. E. és mrsai*: Corticotropin releasing hormone augments natural killer cell activity through a naloxone-sensitive pathway. *J. Neuroimmunol.*, 1990, *28*, 53–61.
- [13] *Kavelaars, A., Ballieux, R. E., Heijnen, C. J.*: The role of IL-1 in corticotropin-releasing factor and arginin-vasopressin-induced secretion of immunoreactive beta-endorphin by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.*, 1989, *142*, 2338–2342.
- [14] *Winkler, A., Schmidt, L. G., Rommelspacher, H. és mtsa*: Quantification of proopiomelanocortin mRNA in peripheral lymphocytes of alcoholics. *Alcohol*, 1998, *15*, 43–50.
- [15] *Blalock, J. E., Smith, E. M.*: A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine system. *Fed. Proc.*, 1985, *44*, 108–111.
- [16] *Clarke, B. L., Moore, D. R., Blalock, J. E.*: Adrenocorticotrophic hormone stimulates a transient calcium uptake in rat lymphocytes. *Endocrinology*, 1994, *135*, 1780–1786.
- [17] *Brooks, K. H.*: Adrenocorticotropin (ACTH) functions as a late-acting B cell growth factor and synergizes with interleukin 5. *J. Mol. Cell. Immunol.*, 1990, *4*, 327–335.
- [18] *Wermerskirchen, A. S., LaTocha, D. H., Clarke, B. L.*: Adrenocorticotrophic hormone controls Concanavalin A activation of rat lymphocytes by modulating IL-2 production. *Life Sci.*, 2000, *67*, 2177–2187.
- [19] *Mashaly, M. M., Trout, J. M., Hendricks, G. L.*: The endocrine function of the immune cells in the initiation of humoral immunity. *Poultry Sci.*, 1993, *72*, 1289–1293.
- [20] *Berczi, I.*: The immune effects of neuropeptides. *Ballieres Clin. Rheumatol.*, 1996, *10*, 227–257.
- [21] *Blalock, J. E.*: Proopiomelanocortin and the immune-neuroendocrine connection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999, *885*, 161–172.
- [22] *Lyons, P. D., Blalock, J. E.*: Pro-opiomelanocortin gene expression and protein processing in rat mononuclear cells. *J. Neuroimmunol.*, 1997, *78*, 47–56.
- [23] *Dixit, V. D., Parvizi, N.*: Pregnancy stimulates secretion of adrenocorticotropin and nitric oxide from peripheral bovine lymphocytes. *Biol. Reprod.*, 2001, *64*, 242–248.
- [24] *Blalock, J. E.*: Beta-endorphin in immune cells. *Immunol. Today*, 1998, *19*, 191–192.
- [25] *Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.*: Beta-endorphin in granulocytes. *Cell Biol. Int.*, 2002, *28*, 741–743.
- [26] *Smith, E. M., Phan, M., Kruger, T. E. és mtsai*: Human lymphocyte production of immunoreactive thyrotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, *80*, 6010–6013.
- [27] *Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.*: Immunologically demonstrable hormones and hormone-like molecules in rat white blood cells and mast cells. *Cell Biol. Int.*, 2004, *28*, 487–490.
- [28] *Smeckers, L., Golstein, L., Vanhaelst, L.*: Measurement of thyroxine conversion to triiodothyronine using human lymphocytes. *J. Endocrinol. Invest.*, 1983, *6*, 113–117.
- [29] *Blalock, J. E., Johnson, E. M., Smith, E. M. és mtsa*: Enhancement of the in vitro antibody response by thyrotropin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, *125*, 30–34.
- [30] *Csaba, G., Pállinger, É.*: Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T3) concentration in immune cells. *Inflamm. Res.*, 2009, *58*, 369–374.
- [31] *Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.*: Effect of inhibition of triiodothyronine (T3) production by thiamazole on the T3 and serotonin content of thymus and spleen cells. *Life Sci.*, 2005, *76*, 2043–2052.
- [32] *Wall, J. R., Twobig, P., Chartier, B.*: Effects of experimental hyper- and hypothyroidism on numbers of blood mononuclear cells and immune function in rats and guinea pigs. *J. Endocrinol.*, 1981, *91*, 61–67.
- [33] *Haddad, E. E., Mashaly, M. M.*: Effect of thyrotropin releasing hormone, triiodothyronine and chicken growth hormone on plasma concentrations of thyroxine, triiodothyronine, growth hormone of lymphoid organs and leukocyte populations in immature male chickens. *Poultry Sci.*, 1990, *69*, 1094–1102.
- [34] *Kruger, T. E., Blalock, J. E.*: Cellular requirements for thyrotropin enhancement of in vitro antibody production. *J. Immunol.*, 1986, *137*, 197–200.
- [35] *Mascanfroni, I., Montesinos-Mdel, M., Sisperreguy, S. és mtsai*: Control of dendritic cell maturation and function by triiodothyronine. *FASEB J.*, 2008, *22*, 1032–1042.
- [36] *Markus, R. P., Ferreira, Z. S., Fernandes, P. A. és mtsa*: The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation*, 2007, *14*, 126–133.
- [37] *Carillo-Vico, A., Calvo, J. R., Abreu, P. és mtsai*: Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.*, 2004, *18*, 537–539.
- [38] *Finocchiaro, L. M., Arzt, E. S., Fernandez Castelo, S. és mtsai*: Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells, stimulation by interferon gamma as part of an immunomodulatory pathway. *J. Interferon Res.*, 1988, *8*, 705–716.
- [39] *Piolo, C., Caroleo, M. C., Natico, G. és mtsa*: Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non-specific signals for T-cell proliferation. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1993, *15*, 463–468.
- [40] *Cardinali, D. P., Esquifino, A. J., Srinivasan, V. és mtsai*: Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulation*, 2008, *15*, 272–278.
- [41] *Srinivasan, V., Maestroni, G. J., Cardinali, D. P. és mtsai*: Melatonin, immune function and aging. *Immun. Ageing*, 2005, *29*, 17.
- [42] *Csaba, G., Kovács, P.*: Hormones in the nucleus of mast cells: confocal microscopic immunocytochemical observations. *Horm. Metab. Res.*, 2009, *41*, 621–625.
- [43] *Weigent, D. A., Baxter, J. B., Wear, W. E. és mtsai*: Production of immunoreactive growth hormone by mononuclear leukocytes. *FASEB J.*, 1988, *2*, 2812–2818.
- [44] *Guarcello, V., Weigent, D. A., Blalock, J. E.*: Growth hormone releasing hormone receptors on thymocytes and splenocytes from rats. *Cell. Immunol.*, 1991, *136*, 291–302.
- [45] *Meazza, C., Pagani, S., Travaglini, P. és mtsa*: Effect of growth hormone (GH) on the immune system. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2004, *1* (Suppl. 3), 490–495.
- [46] *Gala, R. R.*: Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1991, *198*, 513–527.
- [47] *Goodman, D. W., Isakson, P. C.*: Mitogen activation of resting lymphocytes exposes cryptic insulin receptors. *J. Biol. Chem.*, 1993, *268*, 4207–4215.
- [48] *Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.*: Influence of in vitro and in vivo insulin treatment on the hormone (histamine, serotonin, endorphin and triiodothyronine) content of thymus and spleen cells. *Life Sci.*, 2006, *78*, 1034–1037.

- [49] Alexander, H., Zimmermann, G., Lehmann, M. és mtsai: HCG secretion by peripheral mononuclear cells during pregnancy. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 1998, 15, 377–387.
- [50] Tsampalas, M., Gridelet, V., Berndt, S. és mtsai: Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J. Repr. Immunol.*, 2010, 85, 93–98.
- [51] Maier, C. C., Marchetti, B., LeBoeuf, R. D. és mtsai: Thymocytes express a mRNA that is identical to hypothalamic luteinizing hormone mRNA. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1992, 12, 447–454.
- [52] Buckley, A. R.: Prolactin, a lymphocyte growth and survival factor. *Lupus*, 2001, 10, 684–690.
- [53] Montgomery, D. W.: Prolactin production by immune cells. *Lupus*, 2001, 10, 665–675.
- [54] Brezci, I.: The role of growth and lactogenic hormone family in immune function. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1, 201–216.
- [55] De Bellis, A., Bizzarro, A., Pivonello, R. és mtsai: Prolactin and autoimmunity. *Pituitary*, 2005, 8, 25–30.
- [56] Fernandez-Riejis, S., Najib, S., Santos-Alvarez, J. és mtsai: Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.*, 2010, 2010, 568343.
- [57] Falus, A.: Histamine: biology and medical aspects. Karger, Basel–Budapest, 2004.
- [58] Barkan, T., Gurwitz, D., Levy, G. és mtsai: Biochemical and pharmacological characterization of the serotonin transporter in human peripheral blood lymphocytes. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2004, 14, 237–243.
- [59] Müller, T., Dürk, T., Blumenthal, B. és mtsai: Stimulation of splenic T-lymphocyte function by endogenous serotonin and by low-dose exogenous serotonin. *PLoS One*, 2009, 4, e6453.
- [60] Csaba, G., Pállinger, É.: Effect of a single neonatal or repeated benzpyrene exposure on the serotonin content of immune cells in young male rat. *Acta Physiol. Hung.*, 2004, 91, 205–210.
- [61] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Transgenerational effect of vitamin A or D treatment (hormonal imprinting) on the hormone content of rat immune cells. *Horm. Metab. Res.*, 2007, 39, 197–201.
- [62] Csaba, G., Sudár, F., Ubornyák, L.: Comparative study of the internalization and nuclear localization of amino acid type hormones in Tetrahymena and rat lymphocytes. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1983, 82, 61–67.
- [63] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Hormones in the nucleus. Immunologically demonstrable biogenic amines (serotonin, histamine) in the nucleus of rat peritoneal mast cells. *Life Sci.*, 2006, 78, 1871–1877.
- [64] Csaba, G., Tekes, K., Pállinger, É.: Influence of perinatal stress on the hormone content in immune cells of adult rats: dominance of ACTH. *Horm. Metab. Res.*, 2009, 41, 617–620.
- [65] Csaba, G., Kovács, P., Tóthfalusi, L. és mtsai: Prolonged effect of stress (water and food deprivation) at weaning or at adult age on the triiodothyronine and histamine content of immune cells. *Horm. Metab. Res.*, 2005, 37, 711–715.
- [66] Szabo, G., Mandrekar, P.: A recent perspective on alcohol, immunity and host defence. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2009, 33, 220–232.
- [67] Pállinger, É., Csaba, G.: Effect of a single early gestational alcohol consumption on the insulin binding by immune cells of adult rats. *Inflamm. Res.*, 2005, 54, 483–484.
- [68] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Changes in the endorphin and serotonin content of rat immune cells during adulthood following maternal exposure to ethanol during pregnancy and lactation. *Alcohol*, 2006, 38, 111–116.
- [69] Cannon, J. G., Pierre, B. A.: Gender differences in host defense mechanism. *J. Psychiatr. Res.*, 1997, 31, 99–113.
- [70] Chao, T. C.: Female sex hormones and the immune system. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*, 1996, 19, 96–106.
- [71] Csaba, G., Pállinger, É.: Gender dependence in the hormone content of the immune cells. *Acta Physiol. Hung.*, 2009, 96, 45–50.
- [72] Csaba, G., Kovács, P., Buzás, E. és mtsai: Histidin decarboxylase (HDC) knock out mouse immune cells have altered expression of ACTH, triiodothyronine and endorphin. *Inflamm. Res.*, 2007, 56, 428–431.
- [73] Mousa, S. S., Shakibaei, M., Sitte, N. és mtsai: Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology*, 2004, 145, 1331–1341.
- [74] Mudie, A. S., Holland, G. R.: Local opioids in the inflamed dental pulp. *J. Endod.*, 2006, 32, 319–323.
- [75] Hermanussen, S., Do, M., Cabot, P. J.: Reduction of beta-endorphin containing immune cells in inflamed paw tissue corresponds with a reduction in immune-derived antinociception: reversible by donor activated lymphocytes. *Anesth. Analg.*, 2004, 98, 723–729.
- [76] Cabot, P. J., Carter, L., Gaiddon, C. és mtsai: Immune cell-derived beta-endorphin. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 142–148.
- [77] Verma-Gandhu, M., Bercik, P., Motomura, Y. és mtsai: Lymphocyte-mediated regulation of beta-endorphin in the myenteric plexus. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2007, 292, G344–G348.
- [78] Flügel, A., Matsumoro, K., Neumann, H. és mtsai: Anti-inflammatory activity of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis: inhibition of monocyte transendothelial migration. *Eur. J. Immunol.*, 2001, 31, 11–22.
- [79] Hammarberg, H., Lidman, O., Lundberg, C. és mtsai: Neuroprotection by encephalomyelitis: rescue of mechanically injured neurons and neurotrophin production by CNS-infiltrating T and natural killer cells. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 5283–5291.
- [80] Dosiou, C., Giudice, L. C.: Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspective. *Endocr. Rev.*, 2005, 26, 44–62.
- [81] Hunt, S., Petroff, M. G., Burnett, T. G.: Uterine leukocytes: key players in pregnancy. *Semin. Cell. Dev. Biol.*, 2000, 11, 127–137.
- [82] Szekeres-Bartó, J.: Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int. Rev. Immunol.*, 2002, 21, 471–495.
- [83] Trepel, F.: Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *J. Mol. Med.*, 1974, 52, 511–515.
- [84] Ulijaszek, S. J., Johnston, F. E., Prece, M. A. (eds): The Cambridge encyclopedia of human growth and development. Cambridge University Press, 1998.
- [85] Machelska, H.: Targeting of opioid producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides*, 2007, 41, 355–363.
- [86] Igaz, P., Novák, E., Lázár, B. és mtsai: Bidirectional communication between histamine and cytokines. *Inflamm. Res.*, 2001, 50, 123–128.
- [87] Igaz, P., Falus, A., Gláz, E. és mtsai: Cytokines in diseases of the endocrine system. *Cell Biol. Int.*, 2000, 24, 663–668.
- [88] Csaba, G.: The immuno-endocrine system: hormones, receptors and endocrine function of immune cells. The packed-transport theory. *Adv. Neuroimm. Biol.*, 2011 in press.

A citációk számának korlátozott volta miatt nem minden, a cikkben szereplő adat jelenhetett meg az irodalomjegyzékben. A szerző készséggel áll az érdeklődők rendelkezésére.

(Csaba György dr.,  
Budapest, Pf. 370, 1445  
e-mail: csagyor@dgci.sote.hu)