

## El estrés y sus bases fisiopatológicas (Repercusión sobre el sistema inmunitario y el cáncer).

Manuel Freire-Garabal Núñez  
M<sup>a</sup> Jesús Núñez Iglesias

### 1. El estrés: su influencia sobre la salud y la enfermedad

El Sistema Ecológico Humano es un complejo equilibrio entre la biología individual, la na-

turalidad y la estructura social en el que interactúan variables personales, como la adaptación o el afrontamiento, y de conjunto, por ejemplo las soluciones y el soporte que ofrece la sociedad (Figura 1). De la perfecta armonía entre estos elementos depende en gran medida la salud u homeostasia, o en su defecto, la aparición de enfermedad. El estrés es, sin lugar a dudas, uno de los factores que pueden alterar este sistema ecológico.

Hans Selye, a finales de la década de los años 30 importó la palabra *strain* de la Física. Este

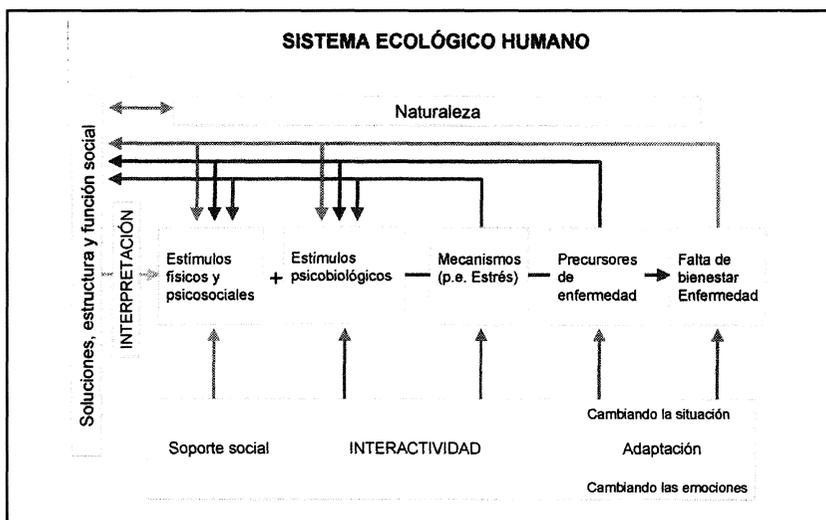


Figura 1. El Sistema Ecológico Humano (Lennart Levi).

término se utilizaba para definir las tensiones a las que se veía sometido un material a lo largo del tiempo y que conducían inexorablemente a su "fatiga", caracterizada acompañada de la pérdida de resistencia y subsecuente rotura ante mínimos traumatismos. Este autor, transcribió incorrectamente el término, adoptando la palabra "stress" que pronto fue aceptada por la comunidad científica internacional. Cuando Selye descubrió el error lingüístico ya era demasiado tarde para rectificar, y se convirtió en el concepto que define la acción simultánea de estímulos cognitivos o no cognitivos que alteran el balance, el equilibrio y la armonía u "*homeostasia*", favoreciendo la aparición de cambios psíquicos y orgánicos en el ser vivo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el estrés puede definirse como una *reacción del organismo frente a agentes que tienden a alterar su equilibrio fisiológico normal*. Puede ser medido mediante parámetros bioquímicos (adrenalina y noradrenalina séricas, esteroides adrenales), fisiológicos (frecuencia cardíaca, presión arterial) o

psicológicos (ansiedad, tensión, miedo), y es capaz de desencadenar alteraciones patológicas que afecten a diversos órganos y sistemas de la economía.

Existe una gran controversia sobre las propiedades beneficiosas y perjudiciales del estrés. Frente a quienes valoran positivamente la tensión causada por la exposición a estímulos estresantes, otros individuos la responsabilizan del desequilibrio orgánico y psíquico que les ha conducido al sufrimiento de alguna enfermedad. Desde el punto de vista científico, son múltiples los hallazgos en ambas direcciones, aunque la tendencia habitual es considerar al estrés como factor etiológico de síndromes cardiovasculares (hipertensión arterial, las arritmias cardíacas) (Cooper, 1983), neurológicos (cefaleas), gastrointestinales (úlceras gastroduodenal), neuroendocrinos (amenorrea, impotencia, hipertiroidismo), del aparato locomotor, psiquiátricos (depresión), obstétrico-pediátricos (bajo peso al nacer) (Newton y Hunt, 1984) y oncológicos (Lehrer, 1980; Cooper, 1988).

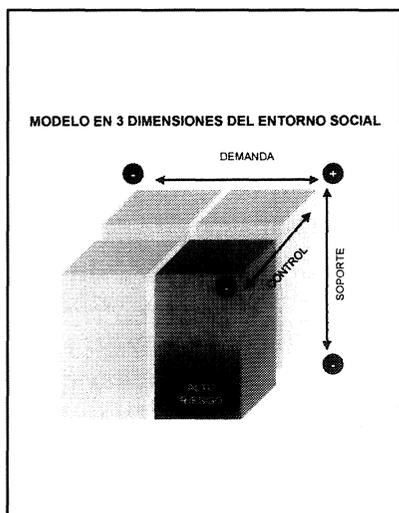
Parece existir una susceptibili-

dad individual, condicionada por factores genéticos y ambientales, a los efectos patológicos del estrés. Es más, esta variabilidad condiciona una mayor o menor vulnerabilidad de ciertos órganos y tejidos del sujeto frente a la acción nociva de un agente estresante.

La respuesta individual al estrés está también mediada por los mecanismos de afrontamiento que va desarrollando el sujeto como fruto de sus vivencias previas. Cuando el sujeto carece no tiene estrategias para manejar un estímulo estresante considerado

como *importante*, suelen activarse centros y circuitos cerebrales que alteran la el equilibrio neuroendocrino y la homeostasis del organismo en su conjunto, originándose una respuesta orgánica al estrés. Por el contrario, cuando el estímulo es valorado evaluado como *no importante* o como *fácilmente controlable*, no aparece una respuesta de magnitud ante al estrés, siendo menos probable que esta repercute sobre la salud del individuo.

Cada día se otorga más importancia al entorno social como modulador de las reacciones ante el estrés. El incremento en la demanda social, acompañado de una disminución en el control individual son factores desencadenantes de una situación de alto riesgo de padecer estrés. En este estado, la repercusión psicológica y fisiológica del estrés se incrementa conforme disminuye el soporte social (Figura 2).



*Figura 2. Modelo tridimensional sobre la influencia del entorno social en el riesgo de padecer estrés*

## **2. Influencia del estrés sobre el sistema inmunitario: psiconeuroinmunología**

Burnet, en 1970, sentó las bases según las cuales el sistema inmunitario es un elemento clave en la génesis del cáncer. El deterioro del sistema de inmunovigilancia dificulta el reconocimiento de células que han sufrido alteraciones cromosómicas que conducen a su malignización. Esta hipótesis, ampliamente compartida, tiene su paradigma en enfermedades como el SIDA o en el tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Se han llevado a cabo múltiples ensayos encaminados a evaluar la repercusión de las variables psíquicas, a través de su papel modulador sobre el sistema inmunitario, en la etiología y la evolución de la enfermedad somática, particularmente sobre el cáncer. No han faltado detractores como Angell (1985) quien llegó a tachar de folclórica cualquier implicación del estado mental en el comienzo o evolución de la enfermedad física. Quizás esta postura obedezca al rechazo de ciertas interpretaciones simplistas de la enfermedad como la de algunos *gurús* que aseguran poder controlar el crecimiento tumoral bajo el influjo de la mente.

La antigua opinión de que el sistema inmunitario era ajeno a los influjos de carácter psicológico o neurológico, se cimentaba en una interpretación simplista de la teoría de la selección de anticuerpos y de la comprobación de que diversos elementos del sistema inmune eran capaces de desencadenar reacciones frente a antígenos *in vitro*. Esta concepción, del todo errónea, pronto encontró detractores que aseveraban que los tipos de personalidad o alteraciones psiquiátricas bien definidas eran capaces de influir en el número o funcionalidad de las células del sistema de defensa del huésped. Algunos autores demostraron que los animales de laboratorio sometidos a estrés sufrían modificaciones significativas en el peso del timo, las actividades citotóxica y fagocítica, la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B, en la producción de anticuerpos (Ac) e interleucinas (IL) (Riley, 1981; Stein y cols., 1981).

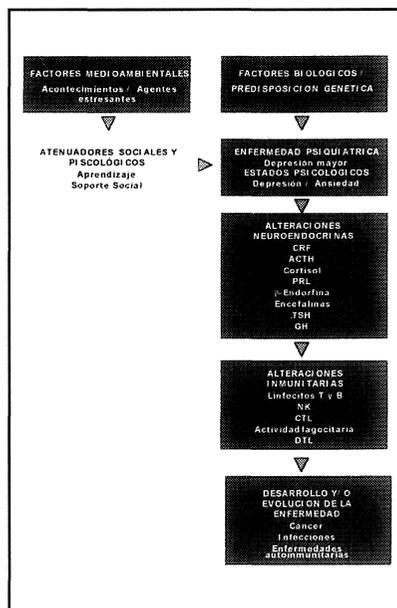
Todos estos conocimientos condujeron al nacimiento de una nueva disciplina definida por Ader (1975) como *Neuroinmunología* y por Spector (1981) como

**Psiconeuroinmunología.** En la actualidad, existe una amplia conciencia de que el estrés y otras alteraciones psicológicas y psiquiátricas, al actuar sobre individuos de un determinado perfil genético y sujetos a diversas variables biológicas, son capaces de provocar alteraciones psicológicas o psiquiátricas que vulneran su estado neuroendocrino. Como consecuencia, se producen cambios inmunitarios que serían los responsables de una mayor o menor predisposición a padecer enfermedades somáticas como el cáncer, las infecciones o trastornos autoinmunitarios (**Figura 3**).

En el campo de la clínica, destacan apreciaciones como la de uno de los padres de la Medicina moderna, Sir Willien Osler, quien, en referencia a la tuberculosis, sugirió que una buena forma de predecir lo que acontecía en el tórax era “*investigar lo que sucedía en la cabeza del paciente*”. En una amplia revisión bibliográfica realizada por Rahe y Arthur (1978), se constata que el inicio o exacerbación de diferentes cuadros clínicos (procesos alérgicos, autoinmunes, neoplásicos, infecciosos, etc.) suele estar precedi-

do de una exposición a estímulos estresantes de gran intensidad, aunque, e n ninguno de los trabajos utilizados se llevó a cabo un estudio detallado del sistema inmunitario de los pacientes, mostrando solamente una relación simple entre estrés y enfermedad.

Por encima del propio estímulo estresante, la capacidad de reacción frente a la situación de estrés puede constituir un elemento de mayor relevancia en la comunicación psico-neuro-



**Figura 3.** Modelo Psico-Neuro-Endocrino-Inmunitario

inmunológica. En un grupo de estudiantes voluntarios sometidos a un alto nivel de estrés, Locke y cols. (1984), observaron que aquellos con problemas de afrontamiento (*coping*) tenían una menor actividad de las células NK (*natural killer*) que los que eran buenos afrontadores. Era evidente que un mismo suceso podía ser percibido como un estresante suave por un “buen afrontador” o como severo por un “mal afrontador”. Esta capacidad de afrontamiento puede ser un factor importante a la hora de valorar los cambios en el sistema inmune, ya que el grado de alteración inmunitaria se relaciona con la valoración del suceso por el propio individuo.

Aunque parece claro que pueden existir variaciones entre diferentes tipos de pacientes, el significado clínico de las alteraciones inducidas por el estrés aún está todavía por determinar (Stein y cols., 1991). Una gran parte de los estudios publicados se han centrado en determinar los efectos inmunológicos de tres tipos de situaciones estresantes específicos: los exámenes, la aflicción y los problemas conyugales.

El estrés causado por la preparación de exámenes puede originar cambios en el número total de linfocitos T, en la relación linfocitos T-cooperadores/T-supresores o citotóxicos (CD4+/CD8+), en la respuesta proliferativa en presencia de mitógenos, en la producción de  $\gamma$ -interferón por leucocitos de sangre periférica estimulados con un mitógeno, y en la respuesta celular frente a virus herpes latentes (Glaser y cols., 1985, 1987). Kiecolt-Glaser y cols. (1984 a,b; 1986) también comprobaron que el estrés provocado por los exámenes se asociaba a un descenso en la actividad y el número de las células NK. Además, en estos estudios se apreció un mayor grado de inmunosupresión en los estudiantes más solitarios (Kiecolt-Glaser y cols., 1984; Glasser y cols., 1985).

El impacto inmunológico causado por el desempleo fue estudiado por Arnetz y cols. (1987). Un grupo de mujeres tenía menor respuesta linfocitaria en presencia de mitógeno tras un período de desempleo en comparación con otras, utilizadas como control, que mantenían su actividad laboral.

En pacientes afligidos se han demostrado diferentes alteraciones inmunitarias: supresión de la respuesta linfocitaria, disminución de la actividad NK, cambios en las subpoblaciones de células T. Bartrop *y cols.* (1977) publicaron uno de los primeros trabajos en esta línea. Estudiaron la proliferación de linfocitos T y B en presencia de mitógenos (fitohemaglutinina y concanavalina A) en 26 personas que recientemente habían sufrido el fallecimiento de su cónyuge, comparándolas con un grupo control de 26 personas pertenecientes al cuadro de personal del hospital. Apreciaron una disminución significativa en la función de las células T Después del fallecimiento del cónyuge en comparación con el grupo control.

Un estudio de Linn *y cols.* (1984) considera que una posible explicación para el cambio en la respuesta inmunitaria observada en personas afligidas debería tener en cuenta el papel mediador de la depresión. Sólo los pacientes afligidos con puntuaciones altas de sintomatología depresiva (medidos por el *Hopkins Sympton Check List*) mostraron

una respuesta linfocitaria disminuida tras la estimulación con fitohemaglutinina (PHA). La aflicción, en ausencia de depresión moderada o severa, no fue suficiente para inducir cambios inmunitarios. La respuesta psicológica, no simplemente el suceso, es la que puede mediatizar las alteraciones de la función inmune.

El divorcio también ha sido considerado como un estresante crónico. Kiecolt-Glaser *y cols.* (1987 a, 1988) realizaron diferentes estudios inmunológicos (proliferación linfocitaria estimulada por PHA y concanavalina A, títulos de anticuerpos frente a virus herpes latentes, virus de Epstein-Barr (VEB) y número de células T y NK) en grupos de personas separadas o divorciadas, comparándolas con grupos control superponibles sociodemográficamente. En el grupo de personas separadas o divorciadas, se evidenció un mayor aumento de los títulos de anticuerpos VEB, menores porcentajes de células NK y una diferencia significativa en la respuesta blastogénica en presencia de PHA. La función inmunitaria más alterada se apreciaba en aquellos sujetos en los que había

pasado un corto período de tiempo desde la separación o el divorcio y en aquellos en los que existía un fuerte apego a su pareja.

En una serie de experimentos, Palmblad *y cols.* (1976, 1979) estudiaron los efectos de la falta de sueño y sus respuestas inmunológicas. En un primer ensayo, sometieron a 8 mujeres a una privación del sueño de 77 horas, observando que la capacidad de producción de interferón se elevaba durante y después de la vigilia. En el período de privación de sueño, también observaron descensos en la actividad fagocítica. En otro estudio, apreciaron que la estimulación linfocítica inducida por PHA estaba reducida después de un período de 48 horas de privación de sueño.

Investigaciones realizadas en animales han demostrado que existe una gran variedad de estresantes que pueden alterar la función de las células B y T, efectos que están también relacionados con la naturaleza, duración e intensidad del agente estresante, y con las características y respuestas aprendidas del individuo estresado (Monjan y Collector,

1977; Keller *y cols.*, 1981, Laudenslager y Ryan, 1983). Se han descrito cambios en el número absoluto de células del sistema inmune durante la exposición a estímulos estresantes. En ratones sometidos a estrés por inmovilización, existe un aumento significativo del número de linfocitos y leucocitos durante los primeros minutos de exposición el estímulo estresante, normalizándose a partir de los 15 minutos (Vogel y Bower, 1991).

En animales sometidos a estrés por descargas eléctricas en los pies (*footshock*) durante 30 minutos, se puede evidenciar una disminución del número total de linfocitos T, T-cooperadores y T-supresores (Keller *y cols.*, 1988). Esto sólo ocurre en aquellos animales con glándulas pituitarias intactas, lo que parece indicar un mecanismo de control hormonal. Steplewski *y cols.* (1985) sometieron a ratas a un período de 11 días de inmovilización, tras el cual se comprobó un descenso significativo en el número total de linfocitos T-cooperadores y T-supresores. Los contajes celulares se elevaban por encima

de los niveles basales tras un período de recuperación de 12 días.

Okimura *y cols.* (1986) comprobaron efectos adversos del estrés sobre la actividad NK, la actividad fagocítica y de la hipersensibilidad. El estrés inhibe normalmente la actividad de las células NK esplénicas (Morley *y cols.*, 1987; Steplewski *y cols.*, 1985; Shavit *y cols.*, 1984). El número de linfocitos esplénicos formadores de anticuerpos en presencia de eritrocitos de carnero, fue la mitad en ratones estresados que en los controles. La administración de naltrexona, antagonista opiáceo, puede revertir parcialmente este efecto (Shavit *y cols.*, 1984), lo que parece implicar a las endorfinas en este proceso.

Henricks *y cols.* (1986) observaron que existía una reducción significativa de la actividad fagocítica de los linfocitos polimorfonucleares obtenidos de terneros estresados. La formación de anticuerpos, en particular la producción de IgG e IgM, se encontraba inhibida en ratas estresadas por descargas eléctricas (Keller *y cols.*, 1984). Tras una exposición al mismo tipo de estrés, Odio *y cols.*, (1986) evi-

denciaron una reducción de la proliferación de linfocitos esplénicos inducida por mitógeno, aunque esta disminución dependía del mitógeno utilizado (Dunn, 1988).

Laudenslager *y cols.* (1982), en experimentos realizados en crías de monos a las que se sometía a un período de separación de la madre, comprobaron una supresión en la proliferación de linfocitos en presencia de mitógenos. Tras volver a reunir a la cría con su madre, la actividad se recuperaba hasta los niveles basales. Hoffman-Goetz *y cols.* (1986) vieron que tras el estrés por ejercicio crónico estaba disminuido el número de linfocitos así como su respuesta ante la estimulación por mitógenos. En animales de mayor edad, los cambios descritos parecen ser más evidentes. Ghoncum *y cols.* (1987) apreciaron que el descenso de la actividad NK era más evidente en ratas de 12 meses de edad que en las de 3 meses de edad.

Aunque se desconocen los mecanismos exactos, es evidente que el estrés ejerce una influencia sobre el sistema inmunológico. El replanteamiento del concepto de

estrés, sería, probablemente, la primera medida para la interpretación de los fenómenos mencionados. Cuando un individuo ha de enfrentarse a situaciones novedosas o amenazantes, aparecen una serie de respuestas emocionales y fisiológicas que se han definido con el término de *estrés*. Las repercusiones a nivel orgánico pueden ser muy diferentes, en función de variables psíquicas y fisiológicas, el aprendizaje o el propio entorno de cada sujeto.

El término de estrés, llegó a ser ampliamente utilizado por los científicos y la población en general, ya que resultaba conceptual, etimológica y fonéticamente agradable. Por el contrario, su excesiva utilización condujo a una imprecisión del mismo concepto que impidió, en múltiples ocasiones, aplicar el método científico con éxito.

Las variaciones en la intensidad o en el cambio de sentido de la respuesta a un estímulo estresante se posibilitan por la aparición de conductas de evitación o adaptación. Las escuelas psicológicas contemporáneas más importantes han adoptado esta propuesta, considerando que los

agentes estresantes pueden ocasionar una gran diversidad de respuestas psicológicas, fisiológicas y patológicas, en función del tiempo y de las características culturales y medioambientales. Un mismo estímulo puede ser el responsable de un síndrome de ansiedad, de angustia o de pánico, o bien provocar reacciones de ira.

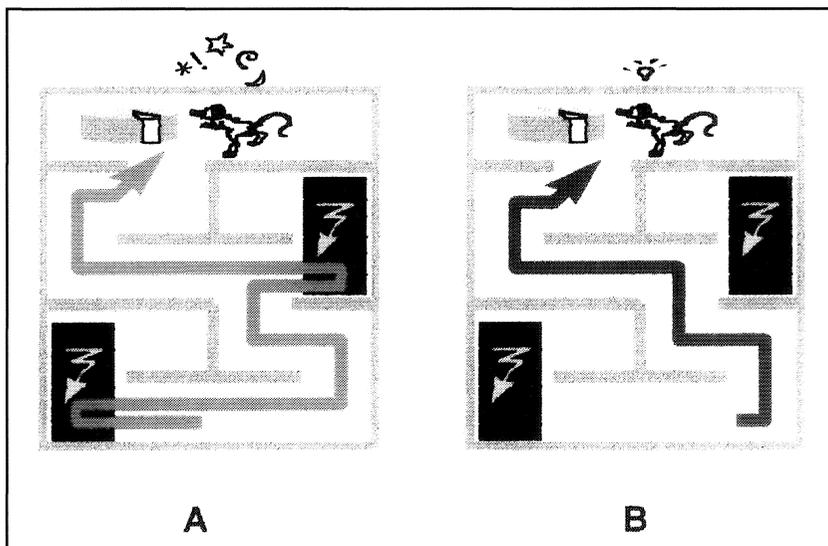
Con el fin de evaluar el perfil neuroendocrino e inmunitario característico de las reacciones de ira y ansiedad, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado varios modelos de experimentación. En la **Figura 4**, se expone un modelo muy sencillo, que consiste en un laberinto por el que los ratones, en ayunas, tienen que caminar en busca de su alimento. El animal, guiado por su olfato, recorre el laberinto. Al cometer un error, este es castigado mediante la aplicación de una descarga eléctrica (a través del suelo). Cuando el ratón no conoce el camino correcto (A), se elevan las tasas plasmáticas de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y corticosterona, ambas sustancias inmunosupresoras. Al mismo tiempo, se produce una disminución significativa en el peso del timo, número de linfocitos T y

B, y en la respuesta proliferativa de los linfocitos T.

Con el paso del tiempo, el animal memoriza y aprende el recorrido, con lo que evita las descargas. Las tasas de ACTH y corticosterona disminuyen paulatinamente, incrementándose los niveles de  $\beta$ -endorfina y melatonina, hormonas inmunoestimuladoras y se recuperan los parámetros inmunitarios anteriormente citados. Tras varios días de entrenamiento, el ratón llega a desempeñar el ejercicio con gran habilidad (B), observándose

reacciones de marcado carácter inmunoestimulador. Parece poder deducirse, aunque los resultados son muy incipientes, que los cuadros de ansiedad tienen un papel inmunosupresor (A), mientras que los estados de ira (B) ejercen un papel estimulador sobre el sistema inmunitario.

La aparición de un perfil neuroendocrino e inmunitario bien diferenciado acompaña a los procesos de interiorización (*anger in*) o de exteriorización (*anger out*) de las reacciones de ira ante un agente estresante. Una persona que es despedida de su empleo



**Figura 4.** Modelo de experimentación utilizado para discernir reacciones de ansiedad (A) y de ira (B)

puede afrontar la situación refugiándose en la soledad, evitando a las personas de su entorno, cayendo paulatinamente en una conducta de ansiedad (*anger-in*). Pero el sujeto, en base a su conocimiento de la realidad social, puede adoptar una postura de lucha para evitar los elementos que condujeron a su fracaso (*anger-out*). En esta segunda situación, la tendencia es a provocar reacciones de marcado tipo inmunoestimulante.

El cáncer de estómago es una patología con una alta incidencia en la población japonesa, relacionándose con el alto consumo de pescado fresco condimentado con talco, que, en ocasiones, presenta una alta contaminación por asbesto azul. Sin embargo en la población inmigrante, procedente de otros países asiáticos, la incidencia de cáncer de estómago, aunque elevada, era menor que en la población japonesa, aún consumiendo los mismos alimentos. Diferentes estudios llevados a cabo por psicólogos, permitieron determinar la mayor propensión de la población japonesa a sufrir *anger-in*, interiorizando sus sentimientos. Las poblaciones

inmigrantes, fundamentalmente coreanas, por su cultura son más tendentes al *anger-out*, exteriorizando su ira. Según algunos investigadores, la asociación *anger-in*/inmunosupresión — *anger-out*/inmunoestimulación, podría explicar la mayor predisposición de la población japonesa a padecer cáncer de estómago.

Los factores genéticos y medioambientales que afectan a cada individuo, condicionados por la forma de observar el mundo desde la óptica de sus sentidos e interpretaciones, son los que determinarán que acontecimientos resultan estresantes y cuáles, en función de sus reacciones, determinarán la influencia sobre su salud, haciendo del estrés una experiencia sumamente personalizada (Vogel y Bower, 1991).

La ansiedad, como reacción ante estímulos estresantes, parece estar asociada a inmunosupresión. En los modelos de laboratorio, según nuestras propias experiencias, en los que se provocan cuadros de depresión inmunitaria a los animales de experimentación, aparecía como constante la incapacidad para evi-

tar el estímulo estresante. Cabe deducir que el estado psicológico inducido era compatible con la ansiedad, interpretación apoyada por otros trabajos (Vogel y Bower, 1991), en los que se observa una correlación entre la ansiedad y la menor esperanza de vida en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.

Diferentes estudios (Kronfol y cols., 1983; Schleifer y cols., 1984, 1985) han demostrado la importante correlación de la depresión con el sistema inmune. En pacientes hospitalizados por una enfermedad depresiva grave, se observó una disminución de la estimulación linfocitaria inducida por mitógenos. Cuando el cuadro psiquiátrico se encuentra en fase de remisión se observa un incremento en la actividad linfocitaria (Cappel y cols., 1978). Schleifer y cols. (1989), relacionaron las alteraciones del sistema inmune asociadas a la enfermedad depresiva, con grados severos de afectación. Aquellos pacientes que tenían una menor puntuación en la escala HDS (Escala de Depresión de Hamilton) (Hamilton, 1960) presentaron una menor respuesta linfocitaria a mitógeno. Entre los

pacientes con enfermedad depresiva con tratamiento ambulatorio, con menor grado de afectación que los pacientes ingresados, y los sujetos del grupo control no se encontraron diferencias significativas (Schleifer, 1985; Albrecht, 1985).

Comparando los resultados de los diferentes estudios, los resultados sugieren que la menor respuesta proliferativa a mitógeno observada era debida, con mayor probabilidad, a la gravedad de la depresión, más que a los efectos de la hospitalización. De modo general, se asume que los pacientes deprimidos que precisan hospitalización, presentan un cuadro de depresión mayor que los pacientes que reciben el tratamiento de manera ambulatoria.

Otro factor condicionante en estos pacientes parece ser la edad. Diferentes trabajos (Evans y cols., 1983; Evans y Nemeroff, 1987) encontraron que la vejez y los grados severos de depresión están asociados con una mayor probabilidad de alteración del sistema neuroendocrino, pudiendo ser esta la afectación que determinase cambios en el sistema inmunitario, asociándose la vejez

con una menor respuesta inmunitaria.

Diferentes autores (Evans y cols., 1988; Irwin y cols., 1987a), observaron una disminución en el número de células NK y de linfocitos totales en pacientes hospitalizados con síntomas de depresión severa, en comparación con grupos control de pacientes psiquiátricos con diagnósticos diferentes o grupos control de sujetos normales. Sin embargo, no existía una correlación entre la actividad o el número de las células NK y la severidad de la depresión. Probablemente, las diferencias entre los subtipos de desórdenes depresivos, edad de las pacientes y la severidad de la depresión podría explicar las discrepancias entre los diferentes estudios. Syvalathi y cols. (1985), apreciaron un incremento en los valores de células T-cooperadoras y una disminución en el porcentaje de T-supresoras o citotóxicas. Otros autores (Wahlin y cols., 1984; Evans y cols., 1989), por el contrario, no pudieron demostrar diferencias significativas en el número de estas pacientes con esta sintomatología.

Los estudios en pacientes de-

presivos han encontrado alteraciones significativas de las subpoblaciones de células T, así como de los parámetros de la función celular inmune. Frecuentemente, las personas que sufren estrés o aquellas que padecen aflicción tienen un humor deprimido y síntomas similares a los de la depresión (Clayton y cols., 1972), lo que hace pensar que una depresión severa puede estar asociada a cambios inmunes. Syvalahti y cols. (1985) identificaron que los pacientes deprimidos mostraban un menor porcentaje de células T supresoras/citotóxicas y un mayor índice de T-cooperadoras que las encontradas en sujetos de control, todo ello en concordancia con los estudios de Irwin y cols. (1987a) en los cuales la gravedad de los síntomas estaba relacionada con un aumento en el índice T-cooperadores/T-supresores en mujeres afligidas. Sin embargo, no todos los estudios (Darko y cols., 1988; Schleifery cols., 1989) encontraron diferencias en las medidas cuantitativas de linfocitos.

En diferentes estudios realizados en grupos de pacientes depresivos y sujetos control, se com-

pararon las respuestas linfocitarias a estimulación por mitógenos, todo ello con el fin de examinar el papel de la depresión en la disminución de la función y el número de células inmunes. Las respuestas a PHA en pacientes deprimidos psicóticos durante los primeros días de la enfermedad, eran significativamente más bajas que las encontradas en el momento de la remisión (Cappel *y cols.*, 1978). Kronfol *y cols.* (1983) observaron una reducción en la estimulación linfocítica por mitógenos (Con A, PHA o mitógeno de la grana (PWM) en 26 pacientes deprimidos, pero que no recibían tratamiento, comparados con los sujetos control. En una serie de estudios llevados a cabo por Schleifer, la gravedad de los síntomas depresivos se correlaciona con la reactividad linfocítica suprimida. Se demostró una respuesta linfocitaria inhibida en aquellos pacientes internos con depresión grave, pero no en pacientes con depresión leve (Schleifer *y cols.*, 1984; Schleifer *y cols.*, 1985). En otro estudio más amplio (Schleifer *y cols.*, 1989), sobre una muestra de 91 pacientes deprimidos y otro gru-

po control, comparable en edad y sexo, la gravedad de los síntomas depresivos estaba en relación con una actividad linfocítica reducida en los pacientes deprimidos. Entre ambos grupos de pacientes no se encontró una reducción significativa de la respuesta a mitógeno.

La medida de la actividad citolítica de los linfocitos periféricos ha sido incluida en diferentes estudios. Irwin *y cols.* (1987a) estudiaron un grupo de 19 pacientes hospitalizados, con criterios de enfermedad depresiva grave y que no recibían tratamiento, frente a un grupo control, superponible en edad y sexo, comparando los valores de citotoxicidad. En los 19 pacientes hospitalizados, la actividad celular NK era significativamente más baja que en el grupo control. Las puntuaciones totales en la HDS estaban correlacionadas inversamente con la actividad NK. Paradójicamente, estos resultados se reprodujeron en otros estudios posteriores (Urich *y cols.*, 1988; Mohl *y cols.*, 1987) pero no en otros (Schleifer *y cols.*, 1989) que no encontraron diferencias significativas de la citotoxicidad en

pacientes deprimidos comparados con los grupos control.

La hipótesis de que tanto la depresión como los síntomas depresivos asociados con sucesos de riesgo para la vida pueden conducir a cambios en la función inmunológica, se apoya en todos los estudios realizados en pacientes deprimidos y personas afligidas. La depresión y el estrés grave pueden interactuar para contribuir a un descenso adicional de las medidas inmunológicas celulares. Durante los episodios depresivos, los pacientes deprimidos son más propensos a experimentar sucesos estresantes graves en su vida, y pueden presentar más alteraciones inmunológicas que personas deprimidas pero que no sufren estrés. En las personas que sufren acontecimientos vitales adversos, los cambios inmunológicos pueden aparecer sólo si estas personas presentan síntomas depresivos o han tenido cuadros clínicos de depresión. La evaluación de la contribución individual y conjunta de depresión y sucesos graves y amenazantes para la vida que alteran la función inmune, debe realizarse simultáneamente (Irwin *y cols.*, 1987; Brown y

Harris, 1978).

En las personas que sufren sucesos graves y amenazantes para su vida, que están sin signos de depresión clínica, la actividad NK también está reducida significativamente, a un nivel comparable con el observado en los pacientes deprimidos (Brown y Harris, 1978). Mientras que la actividad lítica era menor en los pacientes de control muy estresados, comparados con el grupo control de sujetos poco estresados, los dos grupos de pacientes deprimidos que diferían en la gravedad de su estrés vital tenían similares valores de la actividad NK.

Tanto la depresión como los sucesos y dificultades graves en la vida están asociados con una reducción de la actividad citotóxica NK de una forma independiente. Sin embargo, la presencia de estrés vital grave en pacientes deprimidos no parece que produjera una posterior reducción de la actividad NK (Brown y Harris, 1978). Se puede deducir que existe una asociación entre sucesos marcadamente amenazantes para la vida y una reducción de la actividad NK, que es independiente

de la depresión y de los síntomas depresivos. Puede existir una similitud entre las respuestas biológicas a cambios que son amenazantes para la vida y los cambios psicológicos de la depresión (Gold, 1988). La depresión clínica y el estrés vital comparten una alteración común neuroinmunológica de la citotoxicidad natural. El cambio inmunológico en la depresión y en los estados de alto estrés puede estar mediatizado por mecanismos centrales comunes, que se discutirán posteriormente.

Con el fin de intentar clarificar el papel del proceso psicológico en la modulación de la función inmune, Irwin y cols. (1987a) evaluaron la relación entre los síntomas depresivos y las alteraciones en las subpoblaciones de células T y en la actividad celular NK. En un primer estudio, establecieron tres grupos de mujeres: aquellas con maridos en fase terminal por cáncer de pulmón, aquellas cuyos maridos habían fallecido por cáncer de pulmón y mujeres cuyos maridos estaban sanos. Las clasificaron según la escala SRS (*Social Readjustment Scale*) (Holmes y Rahe, 1967) y estudia-

ron el número total de linfocitos, células T-cooperadoras y T-supresoras, así como la actividad citotóxica. Los síntomas depresivos en los grupos moderado y alto de la escala SRS fueron significativamente más severos que en el grupo SRS bajo (mujeres cuyos maridos estaban sanos). La actividad NK, expresada en unidades líticas, fue significativamente diferente entre los tres grupos. Los grupos moderado y alto tenían una actividad NK reducida, en comparación con el grupo control (SRS bajo).

Para determinar la contribución de los síntomas depresivos en los cambios de la citotoxicidad durante la aflicción, Irwin y cols., (1987b) estudiaron un grupo de mujeres afligidas, realizando simultáneamente medidas de síntomas depresivos y de la actividad NK. La variación en las medidas de la actividad NK y de las puntuaciones en la HDS fue significativamente mayor después del desenlace en comparación con las medidas previas al desenlace.

La gravedad de los síntomas depresivos puede modificar la intensidad en la respuesta celular inmune. Son los síntomas, y no

simplemente el evento estresante, los que pueden predecir y, potencialmente, determinar la disminución de la inmunidad celular. Todos los estudios de la inmunidad en el estrés por aflicción han demostrado que las medidas de la inmunidad celular (respuestas linfocitarias a estimulación por mitógeno, actividad celular NK, subpoblaciones de células T) se alteran en personas que están sufriendo un estrés importante. Kronfol y cols. (1982) apreciaron respuestas debilitadas a la estimulación por PHA, Con A y PWM, en un grupo de pacientes deprimidos en comparación con un grupo control de pacientes psiquiátricos con otro diagnóstico diferente al de depresión. Darko y cols. (1986) parecieron confirmar estos hallazgos, aunque otros estudios (Albrecht y cols., 1985; Sengars y cols., 1982) no consiguieron reproducir los mismos resultados, argumentando que podrían verse afectados por el hecho de que los pacientes estaban recibiendo tratamiento durante el estudio (anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Ya que es un hecho bien contrastado que el estrés modula la

inmunidad y, en consecuencia, la salud, los planteamientos que debemos resolver deben ser los siguientes: ¿que enfermedades, de manera específica, son el resultado o son exacerbadas por los efectos inmunológicos específicos del estrés?; ¿en enfermedades específicas, cuáles son los efectos del tratamiento del estrés?. La investigación debe dirigirse hacia el intento de identificar los grupos de personas que son claramente más susceptibles a los efectos inmunológicos del estrés así como los factores de riesgo, para poder establecer un posible tratamiento profiláctico en los grupos de riesgo.

### **3. Comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario.**

Hoy en día se sabe que todos los sistemas fisiológicos están bajo el control, directo o indirecto del sistema nervioso, aunque, durante mucho tiempo, se pensó que el sistema inmune se trataba de un “organismo independiente” autorregulado por un sistema de

citocinas. Entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario se establece una **comunicación bidireccional**, en la que intervienen neurotransmisores, neuropéptidos, neurohormonas y citocinas, que forman un complejo entramado que aún no ha sido descrito en su totalidad. La relación existente entre el cerebro y sistema inmunológico y cómo éste envía información acerca de su estado funcional, ha sido demostrada en numerosos trabajos de investigación.

Felten y Felten (1989), demostraron que la inervación autonómica del sistema inmunitario, fundamentalmente simpática y en menor medida parasimpática, es un elemento fundamental, ya que afecta a los órganos linfoides primarios (médula ósea, timo) y secundarios (bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide intestinal).

El sistema nervioso central reconoce e integra ciertos estímulos sensoriales originando cambios en la síntesis y liberación de algunos neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos, que llegan a los órganos y células linfoides a través del árbol vascular o bien directamente a través de la inervación

autonómica, siendo capaces de inducir cambios en su funcionalidad (Riley, 1981; Weigent y Blalock, 1990; Weigent *y cols.*, 1990). Diferentes estudios han demostrado que la integridad anatómica del cerebro es fundamental para el normal funcionamiento de la respuesta inmune periférica. La inducción de lesiones o la estimulación de ciertas áreas cerebrales causa alteraciones en uno u otro sentido sobre la función del sistema inmune. También se producen importantes alteraciones en el sistema inmunológico inducidas por cambios en los niveles de neurotransmisores centrales específicos. La función linfocitaria se ve afectada significativamente por la lesión de áreas cerebrales que contienen neuronas 5-HT (Devoino *y cols.*, 1987). Crossy *cols.* (1986), encontraron que la administración de 6-hidroxidopamina induce una simpatectomía química central, originando una disminución de la actividad citotóxica en ratones.

El papel regulador de los neuropéptidos y de las neurohormonas de origen central, fundamentalmente hipotalámico e

hipofisario, sobre el sistema inmunitario, es otra de las áreas más conocidas de la Psiconeuroinmunología. La respuesta de los linfocitos de sangre periférica a la estimulación por fitohemaglutinina estaba reducida tras la hipofisectomía, según observaron Keller y cols. (1988). Diferentes estudios (Blalock y cols., 1985; Hall y Goldstein, 1981; Jankovic y Spector, 1986; Ovadia y Abramsky, 1987; Wiedermann, 1987; Weigent y Blalock, 1987) han demostrado que las células del sistema inmunitario contienen receptores para catecolaminas, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, colecistocinina, hormona adrenocorticotropa (ACTH), metionina-encefalina, leucina-encefalina,  $\beta$ -endorfina, neurotensina, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), prolactina (PRL), hormona de crecimiento, hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH), la melatonina, la dinorfina, el factor liberador de corticotropina (CRF), el cortisol, la supresina, la somatoestatina y las hormonas gonadales. Tanto *in*

*vivo* como *in vitro* se pueden originar cambios bien definidos en la funcionalidad de estas células tras la activación de estos receptores mediante agonistas selectivos (Bullock, 1987), originándose siempre, a concentraciones dentro de los márgenes fisiológicos, la máxima respuesta de las células inmunitarias a estos agonistas (**Figura 5**).

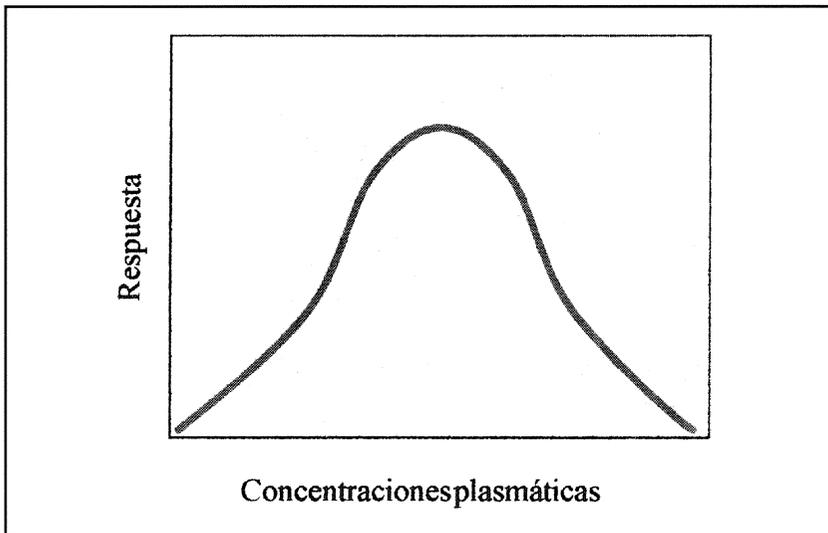
La variedad de efectos que sobre el sistema inmunitario tienen las *hormonas de estrés* es muy amplia. La mayor parte de los estudios se han llevado a cabo en condiciones *in vitro*, utilizando dosis farmacológicas, en ausencia de otras hormonas. *In vivo*, por el contrario, no es posible evaluar fielmente la repercusión sobre el sistema inmunitario, ya que existen diferentes hormonas a diferentes concentraciones (Deitch y Bridges, 1987), haciendo que la administración con fines farmacológicos de cualquiera de ellas no permita realizar dicha evaluación.

El proceso de diferenciación de los linfocitos T se inicia primero en el timo, con la interacción entre las células tímicas diferenciadas y las células del estroma. Los

neuropéptidos juegan un papel muy importante en este proceso. Hakanson *y cols.*, (1974) demostraron, mediante técnicas histológicas y ultraestructurales, la existencia de células productoras de neuropéptidos en el timo de pollos, que sintetizan moléculas similares a la neurotensina, somatotatina (Sundler *y cols.*, 1978), oxitocina (Geenen *y cols.*, 1986; Markwich *y cols.*, 1986), neurofina y vasopresina (Geenen *y cols.*, 1987) y factor liberador de la hormona luteinizante (LH-RH) (Marchetti *y cols.*, 1989).

Existen una serie de mecanis-

mos intracelulares (Geenen *y cols.*, 1986), entre los que destaca la movilización de fosfolípidos de inositol, desencadenados por la liberación de neuropéptidos y la activación de receptores acoplados a la proteína G, que pueden contribuir a la selección de células T inmaduras. Se han formulado diferentes hipótesis sobre la función trófica de los neuropéptidos en el sistema inmunitario. El factor de crecimiento tumoral tiene receptores en los órganos linfoides del pollo (Christensson y Enfors, 1987) y la molécula de adhesión neuronal



*Figura 5. A concentraciones dentro de los márgenes fisiológicos, la respuesta de las células inmunitarias a los neuropéptidos y neurohormonas es siempre máxima.*

(N-CAM) tiene receptores en las células T en desarrollo de los roedores (Brunet *y cols.*, 1989). Estos hallazgos, entre otros, demostraron que existe un paralelismo entre los sistemas de diferenciación celular del sistema nervioso central y del sistema inmunitario.

En cuanto a los neurotransmisores y hormonas, la información de su acción a nivel de las distintas células y tejidos que componen el sistema inmunitario es muy amplia y, en ocasiones, contradictoria. Kristoffer *y cols.* (1985) demostraron que la adrenalina incrementa la actividad de las células NK. La capacidad del interferón para activar los macrófagos peritoneales con el fin de desarrollar su actividad tumoricida puede verse bloqueada completamente por la acción de la noradrenalina (Koff y Dunegan, 1985), así como puede aumentar la capacidad de los linfocitos T citotóxicos para destruir células diana y la respuesta primaria mediada por anticuerpos (Hillhouse *y cols.*, 1991). La respuesta de hipersensibilidad retardada puede verse disminuida por la acción de la dopamina plasmática (Kouassi *y cols.*,

1987). También inhibe reacciones linfocitarias mixtas, disminuye la generación de linfocitos T citotóxicos y produce un decremento en las poblaciones T esplénicas.

En sangre periférica, la **serotonina (5-HT)** se localiza, fundamentalmente, en las plaquetas y se libera en los tejidos lesionados. Su farmacología es muy compleja, con una amplia variedad de subtipos de receptores que median respuestas con diferentes niveles de afinidad (Petrouka, 1988). La serotonina tiene un posible papel en la regulación de la respuesta inmunitaria a nivel local. Henson (1970), encontró que los mastocitos de algunas especies pueden captar y liberar 5-HT.

Los efectos de la serotonina sobre la función inmunitaria han sido demostrados en varios estudios. Los realizados *in vitro* incluyen efectos complejos de la 5-HT sobre las subpoblaciones linfocitarias, la supresión de la respuesta inmunitaria (disminución de IgM e IgG, formación de rosetas ante glóbulos rojos de carnero) (Jackson *y cols.*, 1985) y un papel facilitador de la hipersensibili-

dad retardada (Ameisen *y cols.*, 1989). En los estudios realizados *in vivo* se observó que la serotonina es capaz de inducir una disminución en la actividad linfocitaria en presencia de mitógeno, una inhibición casi completa de la producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y de otras linfocinas (Arzt *y cols.*, 1988), la inhibición en la liberación de antígenos murinos inducidos por IFN- $\gamma$  en macrófagos y fagocitos (Stenberg *y cols.*, 1987), una disminución en la liberación de ciertas linfocinas y factor quimiotáctico por parte de los polimorfonucleares (Paegelow *y cols.*, 1985) y un incremento del 50 % en la actividad NK (Hellstrand y Hermodsson, 1987).

Un estudio posterior (Hellstrand y Hermodson, 1990) demostró que el subtipo de receptor serotoninérgico conocido como 5-HT<sub>1a</sub> es el responsable de la activación de las células NK por parte de los monocitos. Resulta curioso que sea este mismo tipo de receptor (5-HT<sub>1a</sub>) uno de los que intervienen en la liberación de ACTH por parte del eje hipotálamo-hipofisario (Calogero *y cols.*, 1990) y es, además, dia-

na para muchos ansiolíticos de nueva generación, lo que genera expectativas sobre el posible efecto inmunomodulador de estas sustancias.

El *factor de secreción de corticotropina (CRF)* es un neuropéptido que determina las vías por las cuales el cerebro se comunica con el sistema inmunológico. La administración central de CRF puede utilizarse como un modelo animal para investigar como la depresión y el estrés severo pueden producir cambios en la función inmune.

Taylor y Fishmann (1988) encontraron que el CRF actúa en el cerebro para iniciar las respuestas biológicas al estrés. Podría no sólo alterar las funciones endocrinas, ya que al tratarse de un regulador fisiológico del sistema nervioso central con propiedades integradoras (Axelrod y Resine, 1984), podría también alterar las funciones autonómicas y viscerales, incluyendo la función inmune. Diferentes estudios (Olschowka *y cols.*, 1982; Bloom *y cols.*, 1982; Swanson *y cols.*, 1983) encontraron que la mayor densidad de células inmunoreactivas al CRF se en-

cuentra en los núcleos paraventriculares del hipotálamo y en la eminencia media, aunque en el resto del tejido cerebral también tienen una importante presencia. Los receptores de CRF, relativamente ausentes en el hipotálamo, se encuentran en estructuras extrahipotálamicas en relación con el sistema límbico y el control del sistema nervioso autónomo (DeSouza y cols., 1984; Wynn y cols., 1984).

Además de su conocido papel como regulador hipotalámico de la secreción pituitaria de ACTH y de  $\beta$ -endorfinas, el CRF también puede actuar en localizaciones extrahipotálamicas del sistema nervioso central (Vale y cols., 1981; Kalin y cols., 1983). Otros estudios han demostrado que el CRF altera varias funciones cerebrales: cambios electroencefalográficos sugestivos de un aumento de estímulos y activación del sistema nervioso autónomo (Ehlers y cols., 1983), reflejado en el aumento de la concentración plasmática de adrenalina y noradrenalina (Fisher y cols., 1982; Brown y cols., 1981). Sutton y cols. (1982) y Britton y cols. (1982) encontra-

ron, en animales a los cuales se les había administrado CRF, la aparición de un patrón de respuesta de conducta, tal como una mayor actividad motora, comer menos, etc.

Es posible suponer que el CRF puede regular la reducción de la actividad NK en pacientes deprimidos. Nemeroff y cols. (1984) encontraron, en este tipo de pacientes, un aumento de la concentración de CRF en el líquido cefalorraquídeo. Irwin y cols. (1988) administraron CRF intraventricular a ratas y encontraron que se producía una disminución significativa de la actividad NK. Por lo tanto, utilizando dosis similares a las utilizadas para la activación autonómica, pituitaria o de conducta, el CRF era capaz de modular la función inmune *in vivo*.

EL CRF actúa intracerebralmente para inducir cambios en la función inmune ya que ni la administración de CRF subcutáneo, ni la incubación de células NK con CRF *in vitro* produjeron un descenso significativo de la actividad NK. La administración de un antagonista ( $\alpha$ -helical CRF [9-41]) bloquea los efectos del CRF. Cuando el anta-

gonista se administraba periféricamente, el CRF intraventricular fue capaz de reducir significativamente ( $p < 0.05$ ) la actividad NK.

El flujo eferente desde el cerebro podría mediatizar la acción del CRF para reducir la actividad NK esplénica, a través del sistema neuroendocrino o del sistema nervioso autónomo. Esta vía puede comunicar los cambios en el cerebro a las células del sistema inmune. Tanto primaria como secundariamente, los tejidos linfáticos están inervados por fibras nerviosas que se localizan en la región vascular y en el parénquima (Bullock y Moore, 1981; Livnat, 1985). Las fibras noradrenérgicas terminan en las células T (Felten y Olschowka, 1987). Los linfocitos son capaces de recibir señales desde las fibras nerviosas simpáticas. Otros estudios (Hadden *y cols.*, 1970; Hall y Golstein, 1981) demostraron que la epinefrina, norepinefrina y la dopamina se unen a los receptores de los linfocitos y son capaces de regular las respuestas inmunes, tales como la actividad lítica NK.

Irwin *y cols.* (1988) encontra-

ron que la activación autonómica parece tener un papel directo en la supresión de la actividad NK inducida por CRF. El bloqueo ganglionar periférico es capaz de antagonizar la acción central del CRF y la activación autonómica es un camino que puede comunicar la acción del cerebro con las células NK. La administración de clorisondamina, bloqueador ganglionar periférico, antagoniza las elevaciones de adrenalina y noradrenalina inducidas por el CRF (Lenz *y cols.*, 1987) y suprime completamente su acción inmunosupresora (Irwin *y cols.*, 1988).

Algunos estudios sugieren que la supresión inmune inducida por el CRF es independiente de la activación del eje pituitario-adrenal, aunque, a través de éste, el CRF puede suprimir la actividad NK. Irwin *y cols.* (1987) encontraron que cuando se administró el antagonista CRF a dosis suficientes para inhibir la secreción de ACTH y  $\beta$ -endorfinas inducida por CRF, se producía una supresión significativa de la actividad NK. La acción del CRF para reducir la actividad NK se demuestra incluso cuando se antagoniza

la activación del eje central. Es más, cuando se produce una reducción significativa de la actividad NK, puede haber un aumento brusco de los niveles plasmáticos de estas neurohormonas, inducidos por el CRF.

Las acciones del CRF no se limitan a las células monocitarias. McGillis *y cols.* (1989) han observado los efectos del CRF sobre la proliferación de los linfocitos B, así como su papel directo o indirecto a través del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en la actividad NK y en la funcionalidad de los linfocitos T.

En los linfocitos y macrófagos existen receptores para la molécula de *ACTH*, que tiene, por tanto, una acción directa sobre los leucocitos mononucleares. Existen dos tipos de receptores: de gran afinidad, descrito por McIlhenney y Schuester (1975), muy parecido a los encontrados en las células adrenales; de baja afinidad, descrito por Smith *y cols.* (1987).

Jhonson *y cols.* (1982) observaron, usando técnicas de inmunofluorescencia con un anticuerpo para el receptor de *ACTH*, que la fijación de esta

molécula a los diferentes tipos de leucocitos mononucleares difiere cuantitativamente. Son positivas para este receptor el 47 % de las células esplénicas murinas, el 37 % de las células de los ganglios linfáticos y menos de un 1 % de los timocitos. Con relación a la población esplénica purificada de leucocitos mononucleares, son positivas un 47 % de los macrófagos, 47 % de los linfocitos B y un 24 % de los linfocitos T. Se produce un incremento importante en esta estimulación tras la estimulación con mitógenos (Con A, PHA). Si se produce su estimulación, un 47 % de los macrófagos peritoneales son positivos para el receptor de la *ACTH*.

En diferentes estudios (Clarke y Bost, 1989) se encontró que los linfocitos T y B de las ratas fijaban *ACTH*. No ocurría así con los timocitos.

Utilizando radioligandos, observaron que tanto las células T y B tenían una afinidad similar por el *ACTH*. Sin embargo, el número de lugares de fijación era de 1000 en los linfocitos T y de 3500 en los linfocitos B. Ambas poblaciones celulares, en presencia de

mitógeno, incrementaban el número de receptores, pero no la constante de afinidad. En las células B, también se han encontrado dos subtipos de receptores: de alta y baja densidad (Bost *y cols.*, 1987).

En ensayos *in vitro* (Blalock *y cols.*, 1985; Weigent y Blalock, 1987) se demostró que la ACTH es un potente inhibidor de la formación de anticuerpos. Sin que exista una correlación con su actividad esteroidogénica, se ha observado que la ACTH disminuye la actividad de las células T y de la actividad fagocítica (Weigent y Blalock, 1987).

La ACTH reduce la activación linfocitaria al incrementar el calcio intracelular en respuesta a mitógenos (Kavelaars *y cols.* (1988) y, tanto en presencia como en ausencia de antígenos, disminuye la respuesta mediada por anticuerpos por parte de las células T así como la producción de interferón- $\gamma$  (Smith y Blalock, 1986). También se ha demostrado que la ACTH (1-39) induce la formación de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) por parte de la fracción adherente de los linfocitos periféricos y potencia la

formación de TNF- $\alpha$  inducida por IFN- $\gamma$  en estas células (Hughes y Smith, 1990).

El papel de los receptores inmunitarios en determinadas enfermedades ha sido estudiado por Smith *y cols.* (1991), debido, fundamentalmente, a la similitud entre los receptores endocrinos e inmunológicos para la ACTH.

Shepard *y cols.* (1959) describieron el síndrome de insensibilidad a la ACTH. La herencia es autosómica recesiva, en un número importante de pacientes (Kershner *y cols.*, 1972), que tienen niveles elevados de ACTH y muy bajos de cortisol. La aldosterona y los andrógenos naturales presentan concentraciones normales. Las glándulas suprarrenales sufren incrementos en la producción de aldosterona, al someter a los pacientes a dietas bajas en sal, pero no responden a la ACTH exógena. En un paciente afecto de esta patología, se demostró que los linfocitos también eran incapaces de fijar la ACTH, de lo que se deduce que el problema afecta a ambos tipos de receptores: adrenales e inmunitarios.

La adrenoleucodistrofia

(ALD), enfermedad ligada al cromosoma X, cursa con fracaso adrenal y deterioro progresivo del SNC (Moser *y cols.*, 1983). Se caracteriza por una insensibilidad a la ACTH, así como por un incremento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos de cadena larga (C26) y en la mayoría de las poblaciones celulares. Las concentraciones plasmáticas de ACTH están elevadas y estos pacientes presentan atrofia de las glándulas adrenales. Tanto en los receptores adrenales como en los leucocitarios, existe un problema de fijación de la ACTH.

Con respecto a los *glucocorticoides*, cabe destacar que la respuesta proliferativa de los linfocitos T frente a mitógenos y la producción de interleucinas (IL-1, IL-2, factor de crecimiento de las células T) se inhiben por el cortisol (Tsokos y Balow, 1986). Además disminuye la función monocitaria, la producción de inmunoglobulinas séricas, la actividad NK y la formación de células supresoras (**Figura 6**).

En animales que sufren una intensa reacción inmunitaria, lo que demuestra que es necesario alcanzar un cierto umbral, Shek y

Sabiston (1983) comprobaron que, al mismo tiempo que se produce el pico máximo de respuesta inmunitaria tras la inyección de antígenos, se incrementaban los niveles plasmáticos de glucocorticoides.

La inyección de sobrenadante procedente de cultivos de linfocitos activados produce aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de corticosterona (Besedovsky *y cols.*, 1986). La molécula responsable de este incremento (que no era la IL-1, IL-2, pirógenos, endotoxinas o interferón- $\gamma$ ) recibió el nombre de "glucocorticoid.increasing factor" (GIF). Esta molécula debería actuar sobre la hipófisis, pues su acción se ve aumentada por la ACTH. La inyección intracerebroventricular de GIF, incrementa las tasas plasmáticas de glucocorticoides al actuar directamente sobre el hipotálamo.

Los glucocorticoides pueden inhibir la producción de IL-1 y IL-2, actuando como feed-back negativo (Besedovsky *y cols.*, 1986). Otros estudios comprobaron aumentos de los niveles plasmáticos de corticosteroides

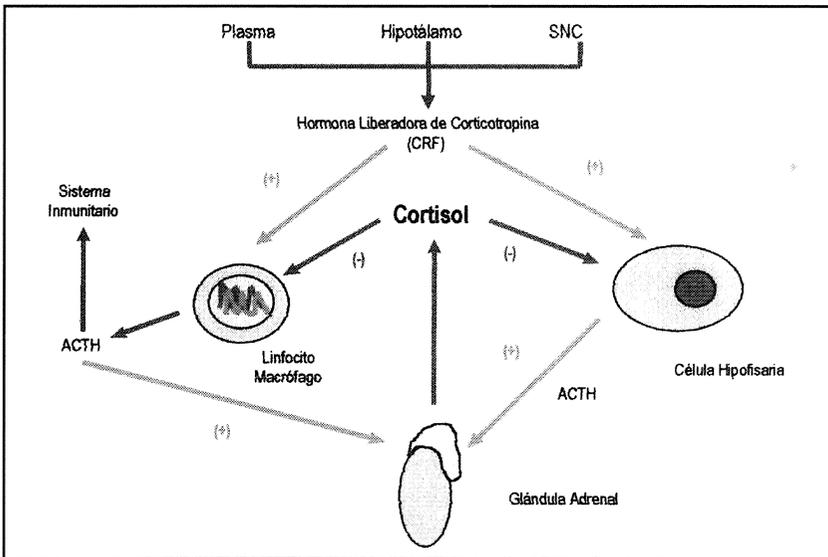
inducidos por la IL-1 y la fracción 5 de la timosina (TSN-5) (Besedovsky y cols., 1986).

La **melatonina** presenta un claro papel inmunoestimulador. En pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente, la melatonina incrementa la celularidad del timo, la producción de anticuerpos y la resistencia frente a virus.

La **metionina-encefalina** también puede afectar al sistema inmunitario, demostrándose tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*. Estos últimos requieren bajas concentraciones de producto, por lo

que parece razonable pensar que la metionina-encefalina tiene un papel fisiológico en el sistema inmunitario. Parece activar los linfocitos T a través de receptores opiáceos, desencadenando una serie de señales intracelulares, activando los receptores de interleucina 2 (IL-2), CD10+ (células pre-linfocitos B), y receptores activos para los glóbulos rojos de carnero.

La proliferación linfocitaria en presencia de mitógeno se incrementa por la acción de la metionina-encefalina, así como la



**Figura 6.** Interacción entre el sistema inmunitario y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

actividad de las células NK y, a su vez, induce la producción de IL-2, la cual puede reclutar y activar otras subpoblaciones de células T (CD3, CD4,...).

Múltiples trabajos (Faith *y cols.*, 1984a, 1984b, 1987a; Faith y Murgo, 1988; Fisher y Falke, 1984; Jankovic, 1987a; Jankovic y Maric, 1987b; Johnson *y cols.*, 1982; Kukain *y cols.*, 1982; Mathews *y cols.*, 1983; McCain *y cols.*, 1982; Miller *y cols.*, 1983; Morley *y cols.*, 1985; Murgo *y cols.*, 1986; Plotnikoff *y cols.*, 1985; Wybrian y Schandene, 1986) han objetivado que la  $\beta$ -endorfina aumenta la formación de rosetas por células T, la respuesta proliferativa de las mismas en presencia de mitógenos y que disminuye el crecimiento y la capacidad metastatizante de los tumores. También se demostró que, durante el estrés, la  $\beta$ -endorfina modula los efectos de los corticosteroides sobre la función inmunitaria.

Durante la exposición a agentes estresantes agudos, la  $\beta$ -endorfina juega un papel importante, desde el punto de vista fisiológico, en el incremento de la actividad NK (Morley *y cols.*,

1991). Durante el ejercicio agudo, este incremento puede jugar un papel importante en la disminución en el desarrollo de cáncer en individuos que realizan un ejercicio moderado. El alcohol, en sujetos susceptibles, puede producir fluctuaciones mediante la liberación de péptidos endógenos, por parte de los mastocitos, que facilitan la liberación de sustancias vasodilatadoras.

La administración crónica de morfina altera los niveles de péptidos opiáceos en el bazo y en el timo, de lo que se puede deducir que la inmunomodulación ejercida por la morfina y otros opiáceos puede tener lugar tanto a nivel central como periférico (Bhargava *y cols.*, 1989).

La función inmunitaria puede verse suprimida tanto por la administración aguda como crónica de morfina, aunque no está claro si se trata de un efecto directo o indirecto. La administración crónica de opiáceos y el U-59,488H (agonista opiáceo  $\kappa$ ) produce una disminución de la actividad de los receptores cerebrales (Bhargava *y cols.*, 1989a; Bargava y Gulatti, 1990a), afectando a otros neurotransmisores como la

dopamina y la serotonina (Bhargava y Gulati, 1990b). Esta hipótesis puede verse sostenida por la existencia de receptores dopaminérgicos en los linfocitos (Ovadia y Abramsky, 1987) y la innervación simpática del timo y bazo (Felten *cols.*, 1985).

Barreca *y cols.* (1987) encontraron que la dinorfina incrementa la proliferación linfocitaria en presencia de fitohemaglutinina, cuando se añade a los cultivos 48 horas después de la estimulación mitogénica, pero no cuando se añade antes o durante la misma.

Diversos autores (Pierpaoli *y cols.*, 1971; Pandian y Talwar, 1971; Frabris *y cols.*, 1971; Arezzini *y cols.*, 1987) demostraron que el desarrollo del timo se ve favorecido por la **hormona de crecimiento (GH)**, que, a su vez, tiene un papel estimulador de las reacciones inmunitarias mediadas por las células T. *In vitro*, inhibe la síntesis de inmunoglobulinas *in vitro* y la proliferación de células T. *In vivo*, tiene un efecto contrario. Estimula la liberación de histamina por mastocitos.

Davila *y cols.* (1987) apreciaron que la GH incrementa la respuesta proliferativa y la actividad

NK en ratas Fisher adultas. Por otra parte, inhibe los efectos supresores de los glucocorticoides sobre la formación de anticuerpos, favoreciendo la repoblación de timocitos corticales tras la involución tímica inducida por el estrés (Kelley y Dantzer, 1991).

Diversos estudios preliminares sobre las **gonadotropinas**, comprobaron diferencias en la función inmunitaria entre sexos, tras la castración/reemplazo hormonal y el embarazo. Este ha sido definido como un *autotransplante* y, de hecho, hay datos (Harbour y Blalock, 1990a) que apuntan hacia que cuanto más diferentes son los antígenos de histocompatibilidad (HLA) entre los progenitores, la implantación del óvulo fecundado y, en consecuencia, el embarazo, serán más factibles. Un dato llamativo y que sugiere que el sistema inmunitario juega un papel importante en la fecundación es el hallazgo de que la gonadotropina coriónica (GC) se produce en cultivos mixtos de linfocitos (CML) (Harbour y Blalock, 1990a).

Harbour y Blalock (1990a) también demostraron que la estimulación alogénica es una re-

acción linfocitaria mixta estimula a los linfocitos humanos a producir moléculas similares a la GC (ir-GC). La caracterización bioquímica de este material mostró que la GC linfocitaria tiene una estructura de doble cadena, un peso molecular, glicosilación y antigenicidad similares a la placentaria. La GC de origen linfocitario es igualmente leucotrópica, estimula a las células de Leydig del ratón a producir testosterona bajo condiciones *in vitro*. La implantación del óvulo requiere GC y un reconocimiento del injerto como extraño, por lo que la producción de GC por leucocitos sensibilizados antes del implante puede ser vital para la correcta implantación y modulación de la respuesta inmunitaria. El hallazgo de que la GC producida en un CML posee actividad luteotrópica sugiere que este material puede ser importante para promover la producción de progesterona a nivel local. El estrés y los cambios neuroquímicos y biológicos que ocasiona pueden tener implicaciones en la liberación local de factores involucrados en la actividad luteotrópica y en el

inmunotropismo.

La gonadotropina coriónica posee también numerosas propiedades inmunomoduladoras, entre otras: supresión de la actividad NK y CTL, inhibición de la reacción de CML y en la actividad proliferativa (Berczi, 1986). Sin embargo, otros autores (Smith y cols., 1991) no han encontrado estos efectos de la GC o bien, si se producen, aparecen a dosis muy elevadas.

Harbour y cols. (1986) encontraron que la ir-GC producida en CML, además de ser luteotrópica, tiene un efecto inmunomodulador. A concentraciones muy bajas, tanto en humanos como en ratones, estimula la respuesta linfocitaria en los CML. A dosis muy elevadas produce el efecto inverso. Este “efecto bimodal” sugiere la existencia de un mecanismo por el cual la GC podría inducir la respuesta alógena en una fase muy temprana, respuesta que se suprime cuando la concentración de ir-GC aumenta. El implante exitoso y la protección del blastocisto puede verse promovido por la ir-GC, a través de este mecanismo.

En combinación con la fracción

V de la timosina, la hormona luteinizante (LH), incrementa la actividad NK, tanto *in vivo* como *in vitro* y modula la actividad de los linfocitos T (Roubinian *y cols.*, 1979). Los mismos autores otorgaron a esta hormona un papel en los trastornos autoinmunitarios, así como en la formación de anticuerpos y en el proceso de maduración de los linfocitos T y B (Edinger y Garret, 1972).

En condiciones *in vitro*, la actividad mitótica calcio-dependiente en los timocitos de la rata es estimulada por la vasopresina (AVP). Además, tanto *in vivo* como *in vitro*, estimula la actividad mitótica de la médula ósea tras una hemorragia (Hunt *y cols.*, 1977). Los fagocitos tienen lugares de fijación para la AVP, aunque su función todavía se desconoce (Block *y cols.*, 1981). También se ha demostrado en el timo la presencia de AVP.

La AVP es capaz de incrementar la producción de PGE<sub>2</sub> (Lockery *y cols.*, 1983; Johnson y Torres, 1988). Johnson *y cols.* (1982) observaron que la AVP es capaz de reemplazar las necesidades de IL-2 para la producción de IFN- $\gamma$  por parte de las células

esplénicas Lyt-2<sup>+</sup>.

La participación en la actividad proliferativa de las células T en presencia de IFN- $\gamma$ , es una de las propiedades, entre otras, que comparten la AVP con la **oxitocina**. Elands *y cols.* (1988) describieron receptores para la oxitocina en el timo de ratas.

La **hormona estimulante tiroidea (TSH)**, hormona glicoproteica que se libera tras la fijación de **factor liberador de la tirotrófina (TRH)** a los receptores hipofisarios, está compuesta por dos unidades no covalentes ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Entre sus efectos inmunitarios más desatacados está el incremento en las respuestas mediadas por anticuerpos, mediados o no por linfocitos T (Kruger *y cols.*, 1989), en condiciones *in vitro*. Aumenta la capacidad formadora de rosetas por parte de las células esplénicas en presencia de glóbulos rojos de carnero de una forma dosis-dependiente (Weigent y Blalock, 1987). Se fija a los linfocitos B, polimorfonucleares e incrementa la formación de AMPc disminuyendo la actividad fagocítica (Harbour *y cols.*, 1989b).

En células Molt 4 y en células

esplénicas de ratón que expresan genes de la TSH, se han descrito lugares de fijación para el TRH, después del tratamiento del tratamiento con la propia TRH (Harboury cols., 1989a). Para la TRH, se han descrito dos tipos de receptores en estas células: uno compatible con el hipofisario y otro, que no ha sido descrito a nivel central y que presenta gran actividad. Simard y cols. (1989), demostraron que existen fuentes extrahipotalámicas de TRH, como el bazo.

La proliferación celular se inhibe por la *supresina*. La diferenciación en la médula ósea está favorecida por los mielopéptidos. La *substancia P* incrementa la síntesis de ADN tras la estimulación con concanavalina A de los linfocitos de las placas de Peyer, la síntesis de inmunoglobulinas, la liberación de histamina y estimula la respuesta proliferativa. El *péptido intestinal vasoactivo (VIP)* disminuye la producción de Ig, la proliferación de células T, la producción de IL-2 tras la estimulación con Con-A y la actividad NK.

La comunicación existente entre el sistema inmune y el sistema

neuroendocrino, está basada en cuatro postulados : *1. capacidad de síntesis de neurohormonas por parte del sistema inmunitario; 2. existencia de receptores en las células del sistema inmune para la mayoría de esos péptidos; 3. capacidad de las neurohormonas para regular el sistema inmunitario; 4. efectos de las linfocinas sobre los tejidos neuroendocrinos.*

La regulación endógena de la inmunidad celular y humoral ante la presencia de antígenos, clásicamente se consideró que estaba mediada por inmunoglobulinas circulantes, segregadas por células inmunitarias activadas y subpoblaciones de linfocitos T y células de soporte (ej.: macrófagos). Sin embargo, existe una creciente evidencia de que las células del sistema inmunitario son capaces de producir una amplia variedad de moléculas de carácter neuroendocrino que sirven para modular tanto el funcionamiento del sistema inmunitario como del sistema nervioso y endocrino.

Diferentes estudios corroboraron esta capacidad en los linfocitos. Son capaces de sinteti-

zar y liberar moléculas idénticas a la ACTH, TSH, GH, PRL, gonadotrofinas y  $\beta$ -endorfinas (Weigent *y cols.*, 1990; Homodelarche y Dardenne, 1986), proopiomelanocortina (POMC), preproencefalina, VIP, somatostatina, GN-RH, FSH, LH, oxitocina y neurofisisina (Blalock *y cols.*, 1985; Farrar *y cols.*, 1987; Geenen *y cols.*, 1986; Martin *y cols.*, 1987; Weigent y Blalock, 1987), cuya misión es la de servir como vectores de comunicación entre las propias células del sistema inmune y la de modular la función del aparato neuroendocrino, actuando sobre sus receptores correspondientes a nivel central.

Blalock y Smith (1980), descubrieron que los leucocitos mononucleares del ratón y del ser humano eran capaces de producir ACTH. En otro estudio (Blalock y Smith, 1985), los mismos autores encontraron que el papel de las hormonas puede ser más complicado que el clásico otorgado por los endocrinólogos. Han mostrado que los linfocitos pueden producir ACTH y  $\beta$ -endorfinas.

Meyer *y cols.* (1987) encon-

traron que la liberación de ACTH por los linfocitos puede estimularse por CRF. Smith *y cols.* (1982) demostraron que la secreción de ACTH puede ser la responsable de incrementos en la producción de corticosterona adrenal en ratones hipofisectomizados.

Diferentes investigadores (Blalock y Smith, 1980; Smith y Blalock, 1981; Smith *y cols.*, 1982, 1986; Meyer *y cols.*, 1987) han encontrado que, en situaciones *in vivo* e *in vitro*, tanto el CRF como agentes inducidos por el interferón, estimulan al sistema inmunitario a producir ACTH. La procedente de leucocitos mononucleares es capaz de estimular, por parte de células adrenales Y-1 mantenidas en cultivo, la formación de corticosterona (Smith y Blalock, 1981). La ACTH producida por el sistema inmunitario tiene una secuencia idéntica a la ACTH de origen hipofisario (Smith *y cols.*, 1990).

Los macrófagos esplénicos son capaces de producir ACTH (Lolait *y cols.*, 1986). En las células del sistema inmune se ha identificado se ha identificado el RNAm para la POMC. La de-

mostración de producción ectópica (*in vivo*) de ACTH en pacientes con tumores malignos de origen linfóide (Pfluger *y cols.*, 1981; Buzzetti *y cols.*, 1989), ha reforzado los hallazgos anteriores.

Los primeros en describir la producción *in vivo* de ACTH en un granuloma benigno fueron Dupont *y cols.* (1984). Los leucocitos producían suficiente ACTH como para causar un síndrome tipo Cushing. Otros estudios identificaron la producción de ACTH en los leucocitos mononucleares de pacientes con esclerosis múltiple.

En animales hipofisectomizados, el CRF puede estimular la producción de ACTH por los linfocitos, y esta última es capaz de incrementar la producción de corticosterona (Meyer *y cols.*, 1987; Heijnen *y cols.*, 1987). Estos estudios demostraron que el CRF puede inducir indirectamente la liberación de péptidos derivados de la POMC a través de la inducción de IL-1 por los macrófagos. Otros hallazgos demostraron la fijación específica de CRF en áreas esplénicas con alta concentración de macrófagos. La CRF estimula

la actividad adenil-ciclasa en las células esplénicas de ratón (Webster y De Souza, 1988).

La síntesis de ACTH por parte del sistema inmunitario se bloquea por los glucocorticoides (Blalock y Smith, 1982), mediante un mecanismo similar a como lo hacen en la hipófisis. Smith *y cols.* (1982), en una serie de experimentos realizados con animales hipofisectomizados, encontraron que se producía una cantidad suficiente de ACTH por parte de ratones infectados con el virus de Newcastle como para conseguir una secreción adrenocortical adecuada.

En individuos normales y en pacientes con hipopituitarismo, se ha demostrado (Meyer *y cols.*, 1987) que un estímulo como la hipoglucemia inducida por insulina o la vacunación contra el tifus pueden provocar un incremento en la producción de ACTH por parte de los leucocitos mononucleares periféricos. Larsson *y cols.*, 1988) demostraron que las células esplénicas de ratón producen POMC en respuesta al tumor ascítico de Erlich. La ACTH (1-39) se libera por acción del CRF. Sin embargo, Smith *y cols.*

(1990), encontraron que una ACTH truncada (1-24) se libera bajo la acción del interferón inducido por la presencia de lipopolisacárido bacteriano (LPS).

Tanto el sistema inmunitario como el sistema endocrino, en conclusión, producen ACTH que se fija a receptores de alta afinidad en ambos sistemas. Se puede hacer una aproximación de las características del receptor adrenal mediante el estudio del receptor para la ACTH en las células del sistema inmunitario (ej.: leucocitos mononucleares). Mediante este método, en las enfermedades descritas anteriormente, se han identificado anomalías en los receptores de ACTH.

La TSH no se produce únicamente en la hipófisis. Parece ser que los linfocitos T son la estirpe celular más productora de moléculas similares a la TSH (ir-TSH) en respuesta a estímulos como la Con A, la enterotoxina A del *Escherichia coli* (Smith y cols., 1983) o la TRH de origen hipotalámico (Harbour y cols., 1989a). La ir-TSH así producida parece idéntica a la de origen hipofisario en la mayor parte de sus características,

incluida su antigenicidad, peso molecular, composición en cadena múltiple y cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (Harbour y cols., 1989a). Se ha comprobado que la línea de células linfoblásticas T molt 4 producen ir-TSH en respuesta a la TRH y que se ha detectado el RNAm para las dos cadenas de la TSH ( $\alpha$  y  $\beta$ ) Northern blotting. Otra línea celular T (HUT 78), expresa el RNAm relacionado con la cadena  $\beta$  de la TSH, pero no se traduce en la cadena  $\beta$  de la proteína.

La producción de TSH por parte de los linfocitos, al igual que ocurre con la TSH de origen hipofisario, responde a los mismos reguladores negativos. La producción de ir-TSH, inducida por la TRH, se reduce con el tratamiento previo de los linfocitos con triiodotironina ( $T_3$ ) (Harbour y cols., 1989a). El número de células que expresan esta hormona, así como la cantidad de TSH producida, se ven afectadas por esta inhibición.

La importancia funcional de esta ir-TSH se ve confirmada por el hecho de que los ratones atímicos son hipotiroideos

(Pierpaoli y Sorokin, 1972). Harbour y cols. (1990 b) postularon incluso que existe un eje hipotalámico-linfoide-tiroideo (HLT) que sugiere que las células inmunitarias responden a los mismos estímulos y producen TSH de la misma manera que las células pituitarias. El eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) está regulado por cambios medioambientales como aquellos causados por el estrés, temperatura, ritmos circadianos, etc., mecanismos que también parecen operar sobre el eje HLT.

Harbour y cols. (1989a) determinaron que el efecto sobre la síntesis y liberación de TSH linfocítica es la acción más importante de la TRH sobre las células inmunitarias. Bajo condiciones *in vitro*, también se ha visto que la TRH aumenta las respuestas mediadas por anticuerpos. Este incremento tiene lugar a través de su acción sobre la cinética de la TSH, en tanto que tras la estimulación con TRH se produce un aumento en el RNAm de la TSH- $\beta$  (Kruger y cols., 1989).

El eje HLT parece tener una implicación en la enfermedad. Halbreich y Liu (1989) descubrie-

ron alteraciones inmunitarias en pacientes con síndrome premenstrual. En series de pacientes afectos de enfermedad depresiva mayor (Harbour y cols., 1990b), se ha comprobado que existe un número significativo que tienen una respuesta anormal a la TRH en la hipófisis y en los linfocitos (**Figura 7**). Parece existir una alta correlación entre la producción de TSH *in vitro* por los linfocitos y la producción *in vivo* de TSH. Esto puede tener implicaciones en enfermedades como la tiroiditis autoinmunitaria o en el hipotiroidismo. Por otra parte, puede existir una activación del eje HLT durante el estrés, ya que la TSH forma parte del eje HPT.

Ebaugh y Smith (1989), demostraron que los linfocitos humanos son capaces de sintetizar LH (ir-LH). Es muy probable que esta hormona, de origen linfocitario, tenga un papel en la función reproductora, ya que su secreción se incrementa en presencia de GnRhH. La linfopenia, de hecho, está presente en ciertas anomalías de la capacidad reproductora.

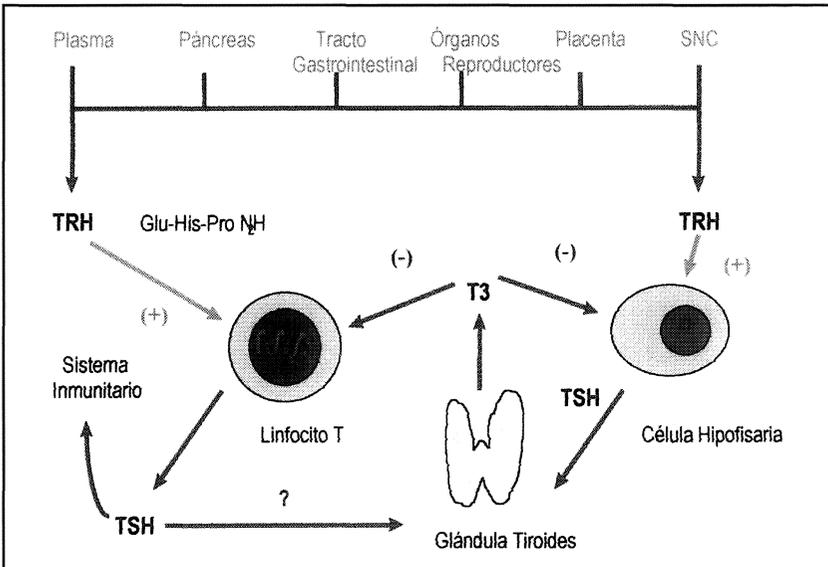
El sistema nervioso o el sistema neuroendocrino se ven some-

tidos a algún tipo de modulación por determinados factores humorales generados por el sistema inmunitario. Farrar y cols. (1987) descubrieron receptores para la IL-1 i la IL-3. Ambas poseen receptores en áreas específicas para el SNC. En el cerebro de la rata, la distribución de receptores para la IL-1 es muy amplia, detectable fácilmente en determinadas localizaciones, incluyendo el hipotálamo ventromedial (área del cerebro involucrada en las interrelaciones entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario).

Hall y cols. (1982) encontra-

ron que la liberación de hormonas luteinizantes (LH-RH y LH) se estimula por el TNS-5 y el TNS-84. La IL-1 incrementa las concentraciones plasmáticas de GH y PRL y disminuye las de TSH. El factor del complemento C3a reproduce los efectos de la dopamina en las vías hipotálamicas (Hall y Goldstein, 1981).

La proliferación de oligodendrocitos en ratas en condiciones *in vitro* se induce por la IL-2 (Benveniste y cols., 1986). Los sobrenadantes recogidos de cultivos de linfocitos activados son capaces de estimular la síntesis de

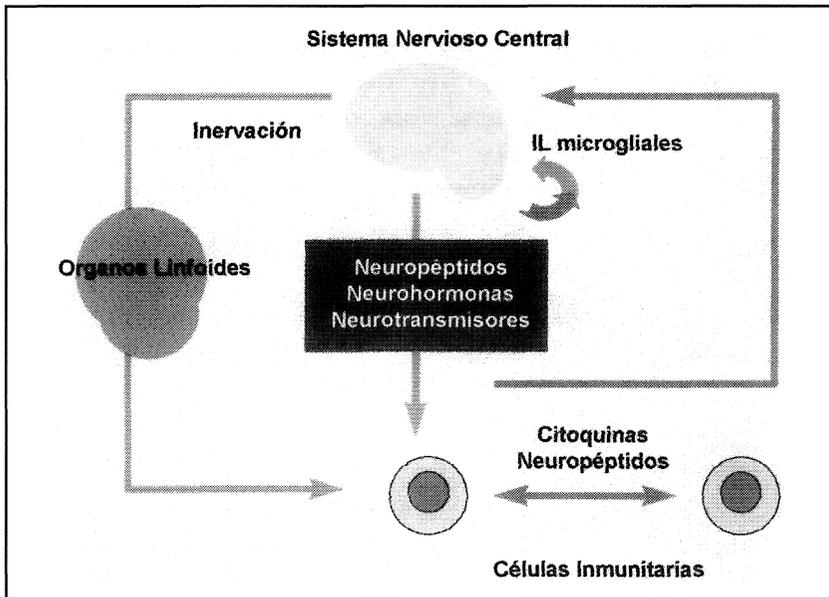


*Figura 7. Interacciones entre el Sistema Inmunitario y el eje hipotálamo-hipofisario-tiroides*

DNA y RNA en cultivos de glioblastos indiferenciados (Hall y Goldstein, 1981). Por último, se ha comprobado (Farrar y cols., 1987) que algunos tejidos nerviosos (ej.: células de la microglía) sintetizan interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ ), moléculas de marcado carácter inmunitario.

En conclusión, el sistema nervioso es capaz de modular al sistema inmune en función de los estímulos sensoriales que percibe del

entorno, y el sistema inmune, actuando como órgano sensorial interno es capaz de reconocer estímulos no cognitivos (bacterias, virus, antígenos,.) enviando información al sistema neuroendocrino mediante hormonas originadas en los linfocitos (**Figura 8**).



*Figura 8. Sistema Nervioso y Sistema inmunitario : comunicación bidireccional.*

**Bibliografía.**

Ader, R.; Cohen, N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med.* 37: 333; 1975.

Albrecht, J.; Helderman, J.H.; Schlessner, M.A.; Rush, A.J. A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy. *Psychiatry Res.* 15: 185-193; 1985.

Ameisen, J.C.; Meade, R.; Askenase, P.W. A new interpretation of the involvement of serotonin in delayed-type of hypersensitivity. Serotonin-2 receptor antagonists inhibit contact sensitivity by an effect on T cell. *J. Immunol.* 142: 3171-3179; 1989.

Arezzini, C.; DeGori, V.; Tarli, P.; Neri P. Weight increase of body and lymphatic tissues in dwarf mice treated with human chorionic somatomammotropin (HCS). *Proc Soc Exp Biol Med.* 141: 98-100; 1987.

Arnetz, B.B.; Wasserman, J.; Petrini, B.; Brenner, O.; Levi, L.; Eneroth, P.;

Salovaara, H.; Hielm, R.; Salovaara, L.; Theorell P.; Petterson, L. Immune function in unemployed women. *Psychosom Med.* 49: 3-12; 1987.

Arzt, E.S.; Fernández-Castello, S.; Finnocchiaro, L.M.; Criscuolo, M.E.; Díaz, A.; Finkielman, S.; Nahmod, V.E. Immunomodulation by indoleamines: serotonin and melatonin action on DNA and interferon  $\gamma$  synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol.* 8: 513-201; 1988.

Axelrod, J.; Reisine, T.D. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science.* 224: 452-459; 1984.

Barreca, T.; Di Benedetto, G.; Corsini, G.; Lenzi, G.; Puppo, F. Effects of dynorphin on the PHA-induced lymphocyte proliferation in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 9: 467-475; 1987.

Bartrop, R.W.; Luckhurst, E.; Lazarus, L.; Kiloh, L.; Penney, R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet.* 1: 834-841; 1977.

**Benveniste, E.N.; Kutsunae, S.; Merrill, J.E.** Immunoregulatory molecules modulate cell growth. En : Leukocyte and Host Defense. Oppenheim J.J y Jacobs D.M., eds. Nueva York: Alan R. Liss; 1986.

**Berzi, I.** Gonadotropins and sex hormones. En: Pituitary Function and Immunity. Berzi I. ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1986.

**Besedovsky, H.O.; Del Rey, A.; Sorkin, E.** Integration of activated immune cell product in immune-endocrine feed-back circuits. En: Leukocytes and Host Defense. Oppenheim J.J., Jacobs D.M., eds. Nueva York: Alan R Liss; 1986.

**Bhargava, H.N. y Gulati, A.** Modification of brain and spinal cord dopamine D<sub>1</sub> receptors labelled with <sup>3</sup>H-SCH 23390 following morphine with drawal from tolerant and phisically dependent rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 252: 901; 1990b.

**Bhargava, H.N.; Gulati, A.; Ramarao, P.** Effect of chronic administration of U-50,488H on

tolerance to its pharmacological actions and on multiple opioid receptors in rat brain regions and spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 251: 21; 1989a.

**Bhargava, H.N.; Gulati, A.** Down-regulation of  $\mu$ -opiate receptors in spinal cord and discrete brain regions of non-abstinent morphine tolerant-dependent rats. *Eur J Pharmacol.* 190: 305-311; 1990a.

**Blalock, J.E. y Smith, E.M.** Human leukocyte interferon : structure and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 77: 5972; 1980.

**Blalock, J.E.; Bost, K.L.; Smith, E.M.** Neuroendocrine peptide hormones and their receptors in the immune system. Production, processing and action. *J Neuroimmunol.* 10 (1): 31-40; 1985.

**Blalock, J.E.; Smith, E.M.** Human lymphocyte production of neuroendocrine hormone-related substances. En: Human Lymphocines. Khan A.; Hill N.O.; Dumonds D.C.; eds. Nueva York: Academic Press, 1982.

- Bloom, F.E.; Battenberg, E.L.; Rivier, J.** CRF: immunoreactive neurons and fibers in the rat hypothalamus. *Regul Peptides*. 4: 43-48; 1982.
- Britton, K.T.; Koob, G.F.; Rivier, J.** ICV-CRF enhanced behavioral effects of novelty. *Life Sci*. 31: 363-367; 1982.
- Brown, G.W.; Harris, T.** Social origins of depression: a reply. *Psycho Med*. 8 (4): 577-588; 1978.
- Brown, M.R.; Fisher, L.A.; Rivier, J.; Spiess, J.; Rivier, C.; Vale, W.** CRF: effects on the sympathetic nervous system and oxygen consumption. *Life Sci*. 30: 207-210; 1981.
- Brunet, J.F.; Hirsch M.R.; Naquet P.; Uberla, K.; Diamantstein, T.; Lipinski, M.; Goridis.** Developmentally regulated expression of the neural cell adhesion molecule (NCAM) by mouse thymocytes. *Eur. J. Immunol*. 19 (5): 837-41; 1989.
- Bullock, K.; Moore, RY.** Innervation of the thymus gland by brainstem and spinal cord in the mouse and rat. *Am J Anat*. 162: 157-166; 1981.
- Bullock, K.** The innervation of immune system tissues and organs. En: *The neuro-immune-endocrine connection*. Cotman C.W., Brinton R.E., Galaburda A., McEwen B., eds. Nueva York: Raven Press; 1987.
- Buzzetti, R.; McLoughlin, L.; Lavender, P.M.; Clark, A.J.L.; Rees, L.H.** Expression of pro-opiomelanocortin gene and quantification of adrenocorticotropin hormone-like immunoreactivity in human normal peripheral mononuclear cells and lymphoid and myeloid malignancies. *J Clin Invest*. 83: 733-737; 1989.
- Calogero, A.E.; Bagdy, G.; Szemeredi, K.; Tartaglia, M.E.; Gold, P.W.; Chrousos, G.P.** Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology*. 126: 1888-1894; 1990.
- Cappel, R.; Gregorie, F.; Thry, L.; Sprecher, B.S.** Antibody and cell-mediated

immunity to herpes simplex virus in psychotic depression. *J Clin Psychiatr.* 39: 266-268; 1978.

**Christensson, D.A.; Enfors, E.** An outbreak of babesiosis (*B. divergens*) in a dairy herd comprising different age groups of cattle. *Acta Vet Scand.* 28 (1): 125-126; 1987.

**Clarke, B.J. y Bost, K.E.** Differential expression of functional adrenocorticotropin hormone receptors by subpopulations of lymphocytes. *J Immunol.* 143: 464-469; 1989.

**Clayton, P.J.; Halikes, J.A.; Maurice, W.L.** The depression of widowhood. *Br J Psychiatry.* 120: 71-78; 1972.

**Cooper, C.L. En: Cooper C.L., ed.** *Stress and Breast Cancer.* Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons; 1988.

**Cross, R.J.; Jackson, J.C.; Brooks, W.H.; Sparks, D.L.; Markesbery, W.R.** Neuroimmunomodulation: impairment of humoral immune responsiveness by 6-hydroxydopamine treatment. *Immunology.* 57: 145-152; 1986.

**Darko, D.F.; Gillin, J.C.; Bulloch, S.C.; Golshan, S.; Tasevska, Z.; Hamburger, R.N.** Immune cells and the hypothalamic-pituitary axis in major depression. *Psychiatry Res.* 25: 173-179; 1988.

**Darko, D.F.; Lucas, A.H.; Gollin, J.C.** Replication of lower lymphocyte blastogenesis in depression. *Am J Psychiatry.* 143: 1492-1498; 1986.

**Davila, D.R.; Brief, S.; Simon, J.; Hammer, R.M.; Brinster, R.L.; Kelly, K.W.** Role of growth hormone in regulating T-dependent immune events in aged, nude, and transgenic rodents. *J Neurosci Res.* 18: 108-116; 1987.

**Deitch, E.A.; Bridges, R.M.** Stress hormones modulate neutrophil and lymphocyte activity in vitro. *J Trauma.* 27 (10): 1146-54; 1987.

**DeSouza, E.B.; Perrin, M.H.; Insel, T.R.; Rivier, F.; Vale, W.; Kuhar, M.** CRF receptors in rat forebrain: autoradiographic identification. *Science* 224: 1449-1451; 1984.

- Devoino, L.; Idova, G.; Vale, W.; Bloom, F.E.** Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Res.* 278 (1-2): 332-336; 1983.
- Alperina, E.; Cheido, M.** Distribution of immunocompetent cells underlying psychoneuroimmunomodulation. *Ann NY Acad Sci.* 496: 292; 1987.
- Dunn, A.J.** Nervous system-immune system interactions: an overview. *J Recept Res.* 3 (1-4): 589-593; 1988.
- DuPont, A.G.; Somers, G.; Van Steirteghem, A.C.; Warson, F.; Vanhaelst, L.** Ectopic adrenocorticotropin production: disappearance after removal of inflammatory tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 58: 654-58; 1984.
- Ebaugh, M.J.; Smith, E.M.** Characterization of human lymphocyte immunoreactive luteinizing hormone. *FASEB. J.* 3 (A): 1474-1479; 1989.
- Edinger, D.; Garrett, T.J.** Studies of the regulatory effects of sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. *J. Exp. Med.* 136: 1098-1102; 1972.
- Ehlers, C.L.; Henriksen, S.J.; Wang, M.; Rivier, J.;**
- Elands, J.; Annelies, R.; DeKloet, E.R.** Oxytocin receptors in the rat thymus gland. *Eur J Pharmacol.* 151: 345-351; 1988.
- Evans, D.L.; Burnett, G.B.; Nemeroff, C.B.** The dexamethasone suppression test in the clinical setting. *Am J Psychiatry.* 140 (5): 586-588; 1983.
- Evans, D.L.; Leserman, J.; Pedersen, C.A.; Golden, R.N.; Lewis, M.H.; Folds, J.A.; Ozer, H.** Immune correlates of stress and depression. *Psychopharmacol Bull.* 25 (3): 319-324; 1989.
- Evans, D.L.; Nemeroff, C.B.** The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis. *J.Psychiatr. Res.* 21 (2): 185-194; 1987.

**Evans, D.L.; Pedersen, C.A.;** Folds, J.D. Major depression and immunity: preliminary evidence of decreased natural killer cell populations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 12: 739-748; 1988.

**Faith, R.E.; Liang, H.J.; Murgo, A.J.; Plotnikoff, N.P.** Neuroimmunomodulation with enkephalins: enhancement of human natural killer (NK) cell activity *in vitro*. *Clin Immunol Immunopathol*. 31: 412-418; 1984b.

**Faith, R.E.; Liang, H.J.; Plotnikoff, N.P.; Murgo, A.J.; Nimeh, N.F.** Neuroimmunomodulation with enkephalins: *in vitro* enhancement of natural killer cell activity in peripheral blood lymphocytes from cancer patients. *Nat Immun Cell Growth Regul*. 6: 88-98; 1987a.

**Faith, R.E.; Murgo, A.J.** Inhibition of pulmonary metastases and enhancement of natural killer cell activity by methionine-enkephalin. *Brain Behav Immun*. 2: 114-122; 1988.

**Faith, R.E.; Plotnikoff, N.P.;** Murgo, A..J. Effects of opiates

and neuropeptides on immune functions. En: *Mechanisms of Tolerance and Dependence*. Sharp C.W., ed. Res. Monogr. 54: NIDA; 1984a.

**Farrar, W.L.; Hill, J.M.;** Harel-Bellan, A.; Vinocour, M. The immune logical brain. *Immunol Rev*. 100: 361-378; 1987.

**Felten, D.L.; Felten, S.Y.;** Carlson, S.L.; Olschowka, J.A.; Livnat, S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J. Immunol*. 135 (2 suppl.): 755-765; 1985.

**Felten, S.Y.; Felten, D.L.** Are lymphocytes targets of noradrenergic innervation? En: *Frontiers of Stress Research*. Weiner H.; Florin I.; Murison R.; Hellhammer D.; eds. Nueva York: Hans Huber; 1989.

**Felten, S.Y.; Olschowka, J.A.** Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen. H. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals from synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *J Neurosci Res*. 18: 37-48; 1987.

**Fisher, E.G.; Falke, E.N.**  $\beta$ -endorphin modulates immune functions. *Psychother Psychosom.* 42: 195-204; 1984.

**Fisher, L.A.; Rivier, J.; Rivier, C.; Spiess, J.; Vale, W.; Brown, M.R.** CRF: central effects on mean arterial pressure and heart rate in rats. *Endocrinology.* 11: 2222-2224; 1982.

**Geenen, V.; Legros, J.J.; Franchimont, P.; Defresne, M.P.; Boniver, J.; Ivell, R.; Richter, D.** The thymus as a neuroendocrine organ. Synthesis of vasopressin and oxytocin in human thymic epithelium. *Ann NY Acad Sci.* 495: 56; 1987.

**Geenen, V.; Legros, J.J.; Francimont, P.; Baudrihay, M.; Defresne, M.P.; Boniver, J.** The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus. *Science.* 232: 508-511; 1986.

**Ghoncum, M.; Gill, G.; Assanah, P.; Stevens, W.** Susceptibility of natural killer cell activity of old rats to stress. *Immunology.* 60 (3): 461-465; 1987.

**Glaser, R.; Kiecolt-Glaser, J.K.; Speicher, C.E.; Holliday, J.E.** Stress, loneliness and change in herpesvirus latency. *J. Behav. Med.* 8 (3): 249-260, 1985.

**Glaser, R.; Rice, J., Sheridan, J.; Fertel, L.; Stout, J.; Speicher, C.; Pinsky, D.; Kotur, M.; Post, A.; Beck, M.** Stress-related immune suppression: health implications. *Brain Behav Immun.* 1 (1): 7-20; 1987.

**Gold, P.W.** Stress-responsive neuromodulators. *Biol Psychiatry.* 24: 371-374; 1988.

**Hadden, J.W.; Hadden, E.M.; Middleton, E.** Lymphocyte host transformation. I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *J Cell Immunol.* 1: 583-595; 1970.

**Hakanson, R.; Larsson, L.I.; Sundler, F.** Peptide and amine-producing endocrine-like cells in the chicken thymus. A chemical, histochemical and electron microscopic study. *Histochemistry.* 39: 25-34; 1974.

**Hall, N.R.; Goldstein, A.L.** Neurotransmitters and the immune

- system. En: **Psychoneuroimmunology**. Ader, R. ed. Nueva York: Academic Press; 1981.
- Hall, N.R.; McClure, E.;**  
**Hu, S.K.; Tare, N.S.; Seals, C.M.; Goldstein, A.L.** Effects of 6-hydroxydopamine upon primary and secondary thymus dependent immune response. *Immunopharmacol.* 5: 39-48; 1982.
- Hamilton, M.** A rating scale of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 23: 56-62; 1960.
- Harbour, D.V. y Wilhite, S.E.** Expression of bioactive TSH receptors on cells of the immune system. *FASEB Proc Abstr.* 48: 1475; 1989b.
- Harbour, D.V.; Blalock, J.E.** Lymphocytes and lymphocyte hormone in pregnancy. *Prog Neuroendocrinol Immunol.* 2 (2): 55-64; 1990a.
- Harbour, D.V.; Kruger, T.; Coppenhaver, D.** Differential expression and regulation of thyrotropin (TSH) in T cell lines. *Mol Cell Endocrinol.* 64 (2): 229-241; 1989a.
- Harbour, D.V.; Smith, E.M.; Blalock, J.E.** Production of immunoreactive gonadotropin in mixed leukocyte reactions: a possible mechanism for the generation of genetic diversity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 83: 6834-6841; 1986.
- Heijnen, C.J.; Zulstra, J.; Kavelaars, A.; Croiset, G.; Ballieux, R.E.** Modulation of the immune response by POMC-derived peptides. *Brain Behav Immun.* 2 (1): 57-66; 1987.
- Hellstrand, K.; Hermodsson, S.** Enhancement of natural killer cell cytotoxicity by serotonin : role of on-T/CD10<sup>+</sup> NK cells, accessory monocytes and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Cell. Immunol.* 127: 199-214; 1990.
- Hellstrand, K.; Hermodsson, S.** Role of serotonin in the regulation of human natural killer cell cytotoxicity. *J Immunol.* 139: 869-875; 1987.
- Henricks, P.A.J.; Binkhorst, G.J.; Nijkamp, F.P.** Stress influences phagocytic cell function in calves. *Agents Actions.* 19 (5/6): 335-336; 1986.

**Henson, P.M.** Mechanisms of release of constituents from rabbit platelets by antigen-antibody complexes and complement. *J. Immunol.* 105 (2): 476-489; 1970.

**Hillhouse, J.E.; Kiecolt - Glaser, J.K.; Glaser, R.** Stress - associated modulation of the immune response in humans. En: Stress and immunity. Plotnikoff N., Murgo A., Faith R., Wybran J, eds. Ann Arbor: CRC Press; 1991.

**Hoffman-Goetz, L.; Keir, R.; Thorne, R.; Houston, M.E.; Young, C.** Chronic exercise stress in mice decreases splenic T lymphocyte mitogenesis *in vitro*. *Clin Exp Immunol.* 66: 551; 1986.

**Holmes, T.H.; Rahe, R.H.** The social readjustment rating scale. *J Psychosom Rev.* 11: 213-218; 1967.

**Homo-Delarche, F.; Dardenne, M.** Hormones and immunity. *Rev Prat.* 36 (59-60): 3485-3490; 1986.

**Hughes, T.K.; Smith, E.M.** Corticotropin (ACTH) induction of tumor necrosis factor  $\alpha$  by

monocytes. *J Biol Regul Homeo Agents.* 3 (4): 163-167; 1990.

**Hunt, N.N.; Perris, A.D.; Sanford, P.A.** Role of vasopressin in the mitotic response of rat bone marrow cells to hemorrhage. *J. Endocrinol.* 72: 5-16; 1977.

**Irwin, J. y Livnat, S.** Behavioral influences on the immune system: stress and conditioning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 11 (2-3): 137-143; 1987.

**Irwin, M.; Daniels, M.; Bloom, E.; Smith, T.L.; Weiner, H.** Life events, depressive symptoms and immune function. *Am J Psychiatry.* 144: 437-441; 1987a.

**Irwin, M.; Smith, T.L.; Gillin, J.C.** Reduced natural killer cytotoxicity in depressed patients. *Life Sci.* 41: 2127-2133; 1987b.

**Irwin, M.R.; Hauger, R.L.; Brown, M.R.; Britton, K.T.** Corticotropin-releasing factor activates the autonomic nervous system and reduces natural cytotoxicity. *Am J Physiol.* 255: 744-747, 1988.

- Jackson, J.C.; Cross, R.J.;** Walker, R.F.; Markesbery, W.R.; Brooks, W.H.; Roszman, T.L. Influence of serotonin on the immune response. *Immunology* 54 (3): 505-510; 1985.
- Jankovic, B.D.** Neuroimmune interactions: experimental and clinical strategies. *Immunol Lett.* 16: 341-354; 1987a.
- Jankovic, B.D.; Maric, D.** Enkephalins and autoimmunity : differential effect of methionine-enkephalin on experimental allergic encephalomyelitis in Wistar and Lewis rats. *J Neurosci Res.* 18: 88-94; 1987b.
- Jankovic, B.D.; Spector, N.H.** Effects on the immune system of lesioning and stimulation of the nervous system: neuroimmunomodulation. En: Enkephalins, endorphins, stress and the immune system. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.J. y Good R.A., eds. Nueva York : Plenum Press; 1986.
- Johnson, H.M.; Smith, E.M.; Torres, B.A.; Blalock, J.E.** Regulation of the *in vitro* antibody response by neuroendocrine hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:4171-4174; 1982.
- Kalin, N.H.; Shelton, S.E.; Kraemer, G.W.; McKinney, W.T.** CRF administered intraventricularly to rhesus monkeys. *Peptides.* 4: 217-220; 1983.
- Kavelaars, A.; Ballieux, R.E.; Heijnen, C.J.** The role of IL-1 in the corticotropin-releasing factor and arginine-vasopressin-induced secretion of immunoreactive beta-endorphin by human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol.* 142 (7): 2338-2342; 1988.
- Keller, S.E.; Schleifer, S.J.; Camerino, M.A.; Falini, J.A.; Halperin, J.; Stein, M.** Stress-induced suppression of antibody production and PFCs in the rat. *Psychosom Med.* 46 (3): 286-291; 1984.
- Keller, S.E.; Schleifer, S.J.; Liotta, A.S.; Bond, R.N.; Farhood, N.; Stein, M.** Stress-induced alterations of immunity in hypophysectomized rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 92-97; 1988.

**Keller, S.E.; Weiss, J.M.; Schleifer, S.J.; Miller, E.N.; Stein, L.M.** Suppression of immunity by stress: effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science*. 213: 1397-1400; 1981.

**Kelley, K.W.; Dantzer, R.** Growth Hormone and Prolactin as Natural Antagonists of Glucocorticoids in Immunoregulation. En: Stress and Immunity. Plotnikoff N., Murgu A., Faith R., Wybran J. eds. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991.

**Kershner, A.K.; Roe, T.F.; Kougat, M.D.** Adrenocorticotrophic hormone unresponsiveness: report of a girl with extensive growth and review of 16 reported cases. *J Pediatr*. 80 (9): 610-619; 1972.

**Kiecolt - Glaser, J.K.; Garner, W.; Speicher, C.E.; Penn, G.M.; Holliday, J.; Glaser, R.** Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med*. 46: 7-14; 1984a.

**Kiecolt-Glaser, J.K.; Fisher, L.D.; Ogrocki, P.; Stout, J.C.; Speicher, C.E.; Glaser, R.** Marital quality, marital disruption and

immune function. *Psychosom Med*. 49 (1): 13-34; 1987a.

**Kiecolt-Glaser, J.K.; Glaser, R.; Strain, E.; Stout, J.; Tarr, K.; Holliday, J.; Speicher, C.** Modulation of cellular immunity in medical students. *J Behav Med*. 9: 5-21; 1986.

**Kiecolt-Glaser, J.K.; Kennedy, S.; Malkoff, S.; Fisher, L.; Speicher, C.E.; Glaser, R.** Marital discord and immunity in males. *Psychosom Med*. 50 (3): 213-229; 1988.

**Kiecolt-Glaser; J.K.; Richer, D.; George, J.; Messuck, G.; Speicher, C.E.; Garner, W.; Glaser, R.** Urinary cortisol levels, cellular immunocompetence and loneliness in psychiatric inpatients. *Psychosom. Med*. 46 (1): 15-23; 1984b.

**Koff, W.C.; Dunegan, M.A.** Modulation of macrophage-mediated tumoricidal activity by neuropeptides and neurohormones. *J Immunol*. 135: 350-354; 1985.

**Kouassi, E.; Bopukhris, W.; Descotes, J.; Zukervar, P.; Li, Y.S.; Revillard, J.P.** Selective

- T cell defects induced by dopamine administration in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 9: 477-488; 1987.
- Kronfol, Z.; Silva, J.; Greden, J.; Dembinski, S.; Carroll, B.J.** Cell-mediated immunity in melancholia. *Psychosom Med.* 44 (abstr.): 411-413; 1982.
- Kronfol, Z.; Silva, J.; Greden, J.; Dembinski, S.; Gardner, R.; Carroll, B.** Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci.* 33: 241-247; 1983.
- Kruger, T.; Smith, L.R.; Harbour, D.V.** Thyrotropin: an endogenous regulator of the *in vitro* immune response. *J Immunol.* 142 (3): 744-747; 1989.
- Kukain, E.M.; Muceniece, R.K.; Klusha, V.E.** Comparison of neuro and immunomodulator properties of low molecular-weight neuropeptides. *Bull Exp Biol Med.* 94: 1105-1108; 1982.
- Larsson, L.I.; Blume-Jensen, P.; Skovsgaard, T.; Scopi, L.** Pro-opiomelanocortin producing cells of spleen: increase after trasplantation with opioid-peptide producing Ehrlich ascites tumor cells. *Eur J Cell Biol.* 47 (2): 373-378; 1988.
- Laudenslager, M.L.; Reite, M.; Harbeck, R.J.** Suppressed immune response in infant monkeys associated with maternal separation. *Behav. Neural Biol.* 44:36-40; 1982.
- Laudenslager, M.L.; Ryan, S.M.** Coping and immunosupresion: inescapable but not escapable shock supresses lymphocyte proliferation. *Science* 221: 568-570; 1983.
- Le Fur, G.; Guilloux, F.; Mitrani, N.; Mizoule, J.; Uzan, A.** Relationships between plasma corticosteroids and benzodiazepines in stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 211 (2): 305-308; 1979.
- Lehrer, S.** Life changes and gastric cancer. *Psychosom. Med.* 42: 499-502; 1980.
- Lenz, H.J.; Raedler, A.; Greten, H.; Brown, M.R.** CRF initiates biological actions within the brain that are observed in response to stress. *Am J Physiol.*

252: 34-39; 1987.

**Linn, M.W.; Linn, B.S.; Jensen, J.** Stressful events; dysphoric mood; and immune responsiveness. *Psychol. Rep.* 54: 219-222; 1984.

**Livnat, S.; Felten, S.J.; Carlton, S.L.; Bellinger, D.L.; Felten, D.L.** Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *Neuroimmunology.* 10: 5-30; 1985.

**Locher, R.; Vetter, W.; Block, L.** Interactions between 8-L-arginine vasopressin and prostaglandin E2 in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest.* 71 (4): 884-889; 1983.

**Locke, S.E.; Kraus, L.; Leserman, J.; Hurst, M.W.; Heisel, J.S.; Williams, R.M.** Life change stress; psychiatric symptoms, and natural killer cell activity. *Psychosom. Med.* 46: 411-453; 1984.

**Lolait, S.J.; Clements, J.A.; Markwick, A.J.; Cheng, C.; McNally, M.; Smith, A.I.; Funder, J.W.** Pro-opiomelanocortin messenger

ribonucleic acid and posttranslational processing of betaendorphin in spleen macrophages. *J Clin Invest.* 77 (6): 1776-1779; 1986.

**Marchetti, B.; Guarcello, V.; Morale, M.C.; Bartoloni, G.; Farinella, Z.; Cordaro S, Scapagnini U.** Luteinizing hormone-releasing hormone-binding sites in the rat thymus: characteristics and biological function. *Endocrinology.* 125 (2): 1037-45; 1989.

**Markwick, A.J.; Lolait, S.J.; Funder, J.W.** Immunoreactive arginine vasopressin in the rat thymus. *Endocrinology.* 119 (4): 1960-1966; 1986.

**Martin, J.; Prystowsky, M.B.; Angeletti, R.H.** Preproenkephalin mRNA in T-cells, macrophages, and mast cells. *J Neurosci Res.* 18: 82-87; 1987.

**Mathews, P.M.; Froelich, C.J.; Sibbitt, W.L.; Bankhurst, A.D.** Enhancement of natural cytotoxicity by B-endorphin. *J Immunol.* 130: 1658-1662; 1983.

- McCain, H.W.; Lamster, J.B.; Bozzone, J.M.; Gabic, J.T.** B-endorphin modulates human immune activity via non-opiate receptor mechanisms. *Life Sci.* 31: 1619-1624; 1982.
- McGillis, J.P.; Park, A.; Rubin-Fletcher, P.; Turck, C.; Dallman, M.F.; Payan, D.G.** Stimulation of rat B-lymphocyte proliferation by corticotroin-releasing factor. *J Neurosci Res.* 23 (3): 346-352; 1989.
- McIlhenney, R.A.I.; Schuester, D.** Studies on the binding of <sup>125</sup>I labelled corticotropin to isolated rat adrenocortical cells. *J Endocrinol.* 64: 175-184; 1975.
- Meyer, W.J.; Smith, E.M.; Richards, G.E.; Cavallo, A.; Morrill, A.C.; Blalock, J.E.** *In vivo* immunoreactive adrenocorticotropin (ACTH) production by human mononuclear leukocytes from normal and ACTH-deficient individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 64: 98-102; 1987.
- Miller, G.C.; Murgo, A.J.; Plotnikoff, N.P.** Enkephalins-enhancement of active T-cell rosettes from lymphoma patients. *Clin Immunol Immunopathol.* 26: 446-451; 1983.
- Mohl, P.C.; Huang, L.; Bowden, C.; Fischbach, M.; Vogtsberer, K.; Talal, N.** Natural killer cell activity in major depression. *Am J Psychiatry.* 144: 1619; 1987.
- Monjan, A.A.; Collector, M.I.** Stress-induced modulation of the immune response. *Science.* 15 (196): 307-308; 1977.
- Morley, J.E.; Kay, N.; Allen, J.; Moon, T.; Billington, C.J.** Endorphins, immune function, and cancer. *Psychopharmacol Bull.* 21: 485-488; 1985.
- Morley, J.E.; Kay, N.E.; Solomon, G.F.; Plotnikoff, N.P.** Neuropeptides: conductors of the immune orchestra. *Life Sci.* 41 (5): 527-544; 1987.
- Morley, J.E.; Solomon, G.F.; Benton, D.** Opioids and the physiological regulation of natural killer cell activity and flushing. En: *Stress and Immunity.* Plotnikoff N., Murgo A., Faith R. y Wybran J., eds. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991.

**Moser, H.W.; Moser, A.E.; Trojak, J.E.; Supplee, S.W.** Identification of female carriers of adrenoleukodystrophy. *J Pediatr*: 103: 54-59; 1983.

**Murgo, A.J.; Faith, R.E.; Plotnikoff, N.P.** Enkephalins: mediators of stress-induced immunomodulation. En: Enkephalins, Stress and the Immune System. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.J., Good R.A., eds. Nueva York: Plenum Press; 1986.

**Nemeroff, C.B.; Widerlov, E.; Bisette, G.** Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing-factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342-1344; 1984.

**Newton, R.W.; Hunt, L.P.** Psychosocial stress in pregnancy and its relation to low birth weight. *Br Med J*. 288: 1191-1194; 1984

**Odio, M.; Goliszek, A.; Brodish, A.; Ricardo, M.J.** Impairment of immune function after cessation of long-term chronic stress. *Immunol Lett*. 13: 25-31; 1986.

**Okimura, T.; Ogawa, M.; and Yamauchi, T.** Stress and immune responses III. Effect of restraint stress on delayed type hypersensitivity (DTH) response, natural killer (NK) activity and phagocytosis in mice. *Jpn. J. Pharmacol*. 41 (2): 229-235; 1986.

**Olschowka, J.A.; O'Donohue, T.L.; Mueller, G.P.; Jacobowitz, D.M.** The distribution of corticotropin releasing factor-like immunoreactivity neurons in rat brain. *Peptides*. 3: 995-1015; 1982.

**Ovadia, H.; Abramsky, O.** Dopamine receptor on isolated membranes of rat lymphocytes. *J Neurosci Res*. 18: 70-74; 1987.

**Paegelow, I.; Werner, H.; Hagen, M.; Wartner, U., Lange, P.** Influence of serotonin on lymphokine secretion *in vitro*. *Int J Immunopharmacol*. 7: 889-96; 1985.

**Palmblad, J.; Cantell, K.; Strander, H.; Froberg, J.; Karlsson, C.G.; Levi, L.; Granstrom, M.; Unger, P.** Stressor exposure and

immunological response in man: interferon producing capacity and phagocytosis. *J. Psychosom. Res.* 20: 193- 199; 1976.

**Palmlblad, J.; Petrini, B.; Wasserman, J.; Akerstedt, T.** Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom. Med.* 41: 273-278; 1979.

**Pandian, M.R.; Talwar, G.P.** Effect of growth hormone on the metabolism of thymus and on the immune response against sheep erythrocytes. *J Exp Med.* 134: 1095-1113; 1971.

**Petrouka, S.J.** 5-Hydroxitriptamine receptor subtypes: molecular biochemical and psychological characterization. *TINS* 11: 496; 1988.

**Pfluger, K.H.; Gramse, M.; Gropp, C.; Havermann, K.** Ectopic ACTH production with autoantibody formation in a patient with acute myeloblastic leukemia. *N Engl J Med.* 305 (27): 1632-1636; 1981.

**Pierpaoli, W.; Bianchi, E.; Sorkin, E.** Hormones and the immunological capacity. V.

Modification of growth hormone-producing cells in the adenohypophysis of neonatally thymectomized germ-free mice: an electron microscopical study. *Clin Exp Immunol.* 9: 889-901; 1971.

**Plotnikoff, N.P.; Murgo, A.J.; Miller, G.C.; Corder, C.N.; Faith, R.E.** Enkephalins: immunomodulators. *Fed Proc.* 44: 118-122; 1985.

**Rahe, R.; Arthur, R.** Life change and illness studies: past history and future directions. *J. Hum. Stress* 1978; 4: 3-15; 1978.

**Riley, V.** Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science.* 212 (5): 1100-1109; 1981.

**Roubinian, J.; Talal, N.; Siiteri, P.K.; Sadakian, J.A.** Sex hormone modulation of autoimmunity in NBZ/NZW mice. *Arthritis Rheum.* 22: 1162-1169; 1979.

**Schleifer, S.J.; Keller, S.E.; Bond, R.N.; Cohen, J.; Stein, M.** Major depressive disorder and immunity. *Arch Gen Psychiatry.* 46: 81-87; 1989.

- Schleifer, S.J.; Keller, S.E.; Meyerson, A.T.; Raskin, M.J.; Davis, K.L.; Stein, M.** Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 41: 484-486; 1984.
- Schleifer, S.J.; Keller, S.E.; Siris, S.G.; Davis, K.C.; Stein, M.** Depression and immunity: lymphocyte function in ambulatory depressed patients, hospitalized schizophrenic patients, and patients for herniorrhaphy. *Arch Gen Psychiatry*. 42: 129-133; 1985.
- Sengars, D.P.; Waters, B.G.; Dunne, J.V.; Bover, I.M.** Lymphocyte subpopulations and mitogenic responses of lymphocytes in maniac-depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 17: 1017-1022; 1982.
- Shavit, Y.; Lewis, J.W.; Terman, G.W.; Gale, R.P.; Liebeskind, J.C.** Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science*. 223: 188-190; 1984.
- Shek, P.N.; Sabiston, B.H.** Neuroendocrine regulation of immune processes: change in circulating corticosterone levels induced by the primary antibody response in mice. *Int J Immunopharmacol*. 5: 23-33; 1983.
- Shepard, T.H.; Landing, B.H.; Mason, D.C.** Familial Addison's disease: case report of two sisters with corticoid deficiency associated with hypoadosteronism. *Amm J Dis Child*. 97: 154; 1959.
- Simard, M.; Pekary, A.E.; Smith, V.P.; Hershman, J.M.** Thyroid hormones modulate thyrotropin-releasing hormone biosynthesis in tissue outside the hypothalamic-pituitary axis of male rats. *Endocrinology* 125: 524-531; 1989.
- Smith, E.M.; Blalock, J.E.** A complete regulatory loop between the immune and endocrine systems operates through common signal molecules (hormones) and receptors. En: Enkephalins, Endorphins, Stress and the Immune System. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.J., y Good R.A., eds. Nueva York: Plenum Press; 1986.
- Smith, E.M.; Blalock, J.E.**

Human leukocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78: 7530; 1981.

**Smith, E.M.; Brosnan, P.; Meyer, W.J.; Blalock, J.E.** A corticotropin (ACTH) receptor on human mononuclear lymphocytes: correlation with adrenal ACTH receptor activity. *N Engl J Med*. 317: 1266-1269; 1987.

**Smith, E.M.; Galin, F.S.; Leboeuf, R.D.; Coppenhaver, D.H.; Harbour, D.V.; Blalock, J.E.** Nucleotide and amino acid sequence of lymphocyte-derived corticotropin: endotoxin induction of a truncated peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87 (3): 1057-1060; 1990.

**Smith, E.M.; Harbour, D.V.; Hughes, T.K.; Kent, T.; Ebaugh, M.J.; Jazayeri, A.; Meyer, W.J.** III. Neurohormones, Serotonin and their receptors in the immune system. En: *Stress and Immunity*. Plotnikoff N., Murgo A., Faith R. y Wybran J. eds. Boca Raton; Florida: CRC Press; 1991.

**Smith, E.M.; Meyer, W.J.; Blalock, J.E.** Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid adrenal axis. *Science*. 218: 1311-1312; 1982.

**Stein, M.; Keller, S.; Schleifer, S.J.** The hypothalamus and the immune response. En: *Brain, behavior, and bodily disease*. Weiner H., Hofer M.A., Stunkard A.J., eds. Nueva York: Raven Press; 1981.

**Stein, M.; Miller, A.; Trestman, R.** Depression, the immune system and health and illness. *Arch. Gen. Psychiatry*. 48 (2): 171-177; 1991.

**Steplewski, Z.; Vogel, V.H.; Ehya, H.; Poropathic, C.; Smith, J.M.** Effects of restraint stress on inoculated tumor growth and immune response in rats. *Cancer Res*. 45: 5128-5133; 1985.

**Sternberg, E.M.; Wedner, H.J.; Leung, M.K.; Parker, C.W.** Effect of serotonin (5-HT) and other monoamines on murine macrophages: modulation of interferon- $\gamma$  induced phagocytosis. *J Immunol*. 138: 4360-4365; 1987.

- Sundler, F.; Carraway, R.E.; Hakanson, R.; Alumets, J.; Dubois, M.P.** Immunoreactive neurotensin and somatostatin in the chicken thymus. A chemical and histological study. *Cell Tissue Res.* 194: 367; 1978.
- Sutton, R.E.; Koob, G.F.; Le Moal, M.; Rivier, J.; Vale, W.** Corticotropin releasing factor produces behavioral activation in rats. *Nature.* 297 (5864): 331-333; 1982.
- Swanson, L.W.; Sawchenko, P.E.; Rivier, J.** The organization of ovine corticotropin releasing factor (CRF). *Neuroendocrinology.* 36: 165-186; 1983.
- Syvalahti, E.; Eskola, J.; Ruuskanen, O.; Laine, T.** Nonsuppression of cortisol in depression and immune function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 9 (4): 413-422; 1985.
- Taylor, A.I.; Fishman, L.M.** Corticotropin releasing hormone. *N Engl J Med.* 319: 213-322; 1988.
- Tsokos, G.C.; Balow, J.E.** Regulation of human cellular immune responses by glucocorticoids. En: Enkephalins and Endorphins: Stress and the Immune System. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.J., Good R.A., eds. Nueva York: Plenum Press; 1986.
- Urich, A.; Muller, C.; Aschauer, H.; Resch, F.; Zilinski, C.C.** Lytic effector cell function in schizofrenia and depression. *J Neuroimmunol.* 18: 291-301; 1988.
- Vale, W.; Spiess, J.; Rivier, C.; Rivier, J.** Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 213: 1394-1397; 1981.
- Vogel, W.H.; Bower, D.B.** Stress, immunity and cancer. En: Stress and Immunity. Plotnikoff N., Murgo A., Faith R., Wybran J., eds. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991.
- Wahlin, A.; Von Knorring, L.; Ross, E.** Altered distribution of T lymphocyte subjects in lithium-treated patients. *Neuropsychobiology.* 11: 243-246; 1984.

**Webster, E.L.; De Souza, E.B.** Corticotropin-releasing receptors in mouse spleen: identification, autoradiographic localization, and regulation by divalent cations and guanine nucleotides. *Endocrinology*. 122: 609; 1988.

**Weigent, D.A.; Blalock, J.E.** Immunoreactive growth hormone releasing hormone production by rat leukocytes. *J. Neuroimmunol.* 29 (1-3): 1-13; 1990.

**Weigent, D.A.; Blalock, J.E.** Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol Rev.* 100: 79-108; 1987.

**Weigent, D.A.; Carr, D.J.; Blalock J.E.** Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems. Common hormones and hormone receptors. *Ann. NY. Acad. Sci.* 579: 17-27; 1990.

**Wiedermann, C.J.** Shared recognition molecules in the brain and lymphoid tissues: the polypeptide mediator network of psychoneuroimmunology . *Immunol Lett.* 16: 371-378; 1987.

**Wybrian, J.; Schandene, L.** Some immunological effects of methionine-enkephalin in man: potential therapeutical use. En: *Leukocytes and host defense.* Oppenheim J.J., Jacobs J., eds. Nueva York: Alan R. Liss; 1986.

**Wynn, P.C.; Hauger, R.L.; Holmes, M.C.; Millan, M.A.; Catt, K.J.; Aguilera, G.** Brain and pituitary receptors for corticotropin releasing factor's localization and differential regulation after adrenalectomy. *Peptides* 5: 1077-1084; 1984.