

# Conversaciones entre el Sistema Nervioso y el Sistema Inmune. A propósito del “estrés” y de las “enfermedades autoinmunes”.

*Talks between the Nervous System and the Immune system. About “stress” and “autoimmune diseases”.*

## Resumen

En los últimos años, con la profundización del conocimiento de las comunicaciones celulares, se ha observado un notable diálogo entre el sistema inmune y el sistema nervioso.

La posibilidad actual de lograr un mayor acercamiento a la comprensión de la fisiología de los dos sistemas en cuestión, permite entender la comunicación entre ellos y también con el sistema endócrino.

El estrés, visto desde el punto de vista psicológico, ha demostrado a través de numerosos estudios, inducir y modificar determinadas respuestas del sistema inmune. Esto es posible principalmente a través de la acción sobre el sistema HPA (hipotálamo-pituitario-adrenal) y el eje SMA (simpático-médula adrenal). Su acción se hace ostensible a través de una desregulación inmunológica que lleva a efectos deletéreos sobre la evolución o predisposición a enfermedades infecciosas, alteraciones en la inmunización con vacunas, trastornos en la cicatrización de heridas, reagudización o aparición de enfermedades autoinmunes y posiblemente de tumores.

La relación directa “sistema nervioso-enfermedades autoinmunes” es ampliamente conocida desde hace años, a través de las neurohormonas del eje HPA. En esta presentación nos abocaremos al efecto directo del Sistema Nervioso Central (SNC) y del Sistema Nervioso Simpático (SNS) sobre las enfermedades autoinmunes, tema menos conocido que se tratará de clarificar a través de los modelos animales y ejemplos clínicos.

En primer lugar se realizará un breve recordatorio de los elementos básicos y la fisiología del sistema inmune para poder abocarnos, posteriormente, a una visión central respecto de los dos temas mencionados: “El estrés y la inmunomodulación”, y la “Interacción del sistema nervioso y las enfermedades autoinmunes”.

## Palabras clave

Estrés, enfermedades autoinmunes, células Th1 y Th2, comunicación neuroinmune, inmunomodulación.

## Abstract

*In the last years, a notorious dialogue between the immune and nervous systems was observed thanks to the improvement of the knowledge about cellular communications.*

*Nowadays it is possible to manage a closer approach to the comprehension of both systems leading to a better understanding of the communication between them and with the endocrine system as well.*

*From a physiological point of view, several studies have shown that stress induces and modifies specific answers of the immune system through its actions on the HPA system (Hypothalamus-pituitary-adrenal gland) and on the SAM axis (sympathetic-adrenal medulla). This action is more notorious through an immunological dysregulation which leads to deleterious evolution or predisposition to infectious diseases, alterations in vaccine induced immunization, wound healing disorders, relapse or appearance of autoimmune diseases and tumors. This subject will be reviewed in the first part of the present article.*

*The second topic of this article, -the direct relation “nervous system-autoimmune diseases”-, the connection between that relation and the neurohormones of the HPA axis has been thoroughly known for years; that is why we shall concentrate in the less known theme, the direct effect of the Central Nervous System (CNS) and the Sympathetic Nervous System (SNS) on autoimmune diseases which will be clarified with animal models and clinical examples.*

*As certain concepts of immunology are far from the Psychiatry and the Psychopharmacology, a brief review of the basic elements and physiology of the immune system will be performed, and later a central vision of the two mentioned themes will be performed: “stress and immunomodulation”, and the “Interaction between the Nervous system and autoimmune diseases”.*

## Key words

*Stress, autoimmune diseases, Th1 and Th2 cells, neuroimmune communication, immunomodulation.*

### Dr. Darío Scublisky

Médico. Inmunofarmacología e Inflamación. Jefe de Trabajos Prácticos y Miembro del Grupo GUED (Grupo Universitario de Estudio del Dolor). I<sup>o</sup> Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Laboratorio de Inmunogenética del Hospital de Clínicas. Médico Especialista en Reumatología.

## 1. Introducción al Sistema Inmune

### 1.a) Componentes básicos

La capacidad que ha adquirido el sistema inmune filogenéticamente ha permitido que mantenga la supervivencia de la especie. La diferenciación de lo propio y lo no propio incluye la identificación de noxas *realmente* extrañas (agentes infecciosos), la de noxas *interpretadas* como extrañas (por ejemplo, antígenos de las enfermedades autoinmunes) y la de noxas propias modificadas cuali y/o cuantitativamente (por ejemplo, antígenos tumorales). Tradicionalmente se hablaba de un sistema inmune innato o inespecífico y uno adaptativo o específico. Actualmente se torna dificultosa de sostener una clasificación tan tajante, dado que los mecanismos “inespecíficos” en muchas circunstancias terminan formando parte o interactuando con los “específicos”; sin embargo, se sigue utilizando este modelo por su carácter didáctico. En el concepto clásico la forma innata o inespecífica constituye la primera barrera de defensa. La adaptativa actúa posteriormente y está constituida por células con receptores de alta especificidad (linfocitos T y B). Este tipo de respuesta puede resultar en la producción de anticuerpos, generando lo que se denomina *inmunidad humoral* (principalmente dada por linfocitos B). Cuando la respuesta al agente extraño está mediada por células efectoras que reconocen específicamente al antígeno, se la denomina *inmunidad celular* (principalmente dada por los linfocitos T) (Tabla 1).

La inmunidad específica está estructurada sobre tres tipos de células: células presentadoras de antígeno (CPA), linfocitos T y B. **Los antígenos son atrapados por las CPA** son procesados y presentados a los linfocitos que tienen receptores específicos para ellos. Cada linfocito posee un tipo de receptor específico para un solo antígeno, y su activación implica una expansión clonal que determina la respuesta inmune específica.

Las CPA pueden ser monocitos, linfocitos B, macrófagos o células dendríticas, entre otros, siendo estas últimas las más eficientes presentadoras del antígeno. **La presentación del antígeno se realiza habitualmente a través de una molécula portadora perteneciente al sistema HLA** (Complejo Mayor de Histocompatibilidad).

Para que la activación del linfocito sea efectiva se requiere de dos eventos necesarios. Por un lado, de la **interacción de su receptor específico** (TCR: receptor del linfocito T) **con el antígeno portado por una molécula de HLA**. Por otro lado de la presencia de las llamadas moléculas co-estimuladoras, necesarias para com-

pletar la activación linfocitaria frente a la presencia de antígeno (por ejemplo B7, CD28). El bloqueo natural o farmacológico de alguno de estos pasos determina una respuesta inadecuada, útil para el agente invasor o de beneficio en la inmunomodulación fisiológica (tolerancia) o farmacológica.

La mayor parte de los procesos que activan el sistema inmune lo hacen inicialmente en forma local originando una *respuesta inflamatoria temprana inespecífica*. Si la respuesta inflamatoria aguda no erradica rápidamente a la noxa, la inflamación cambia de carácter y se torna crónica. Como ya se dijo, dentro de la respuesta inflamatoria se destacan componentes celulares y humorales. Entre los componentes humorales se destaca, en primer lugar, el sistema complemento, las proteínas de fase aguda y los interferones alfa y beta. Respecto a los componentes celulares, merecen destacarse los neutrófilos, los macrófagos, los mastocitos, los eosinófilos y las células NK (*natural killer*). Dentro de las células descritas, adquieren particular importancia los neutrófilos, que median la fagocitosis de diversos microorganismos y células. La vía de destrucción de estas células puede ser oxidativa o no oxidativa. Por la vía oxidativa se encuentran los derivados del anión superóxido a través de la NADPH oxidasa y las **óxido nítrico sintetetas** (NOS). De estas últimas, dos isoformas se expresan constitutivamente en endotelio (eNOS) y en neuronas (nNOS). La tercera isoforma se induce durante el transcurso de la respuesta inflamatoria (iNOS).

Por otro lado, dentro de las vías de destrucción no oxidativas se encuentran diversas enzimas hidrolíticas y agentes antimicrobianos presentes en los gránulos de los neutrófilos: proteasas, lipasas, glicosidasas, entre otros.

Una de las formas más comunes que tiene el sistema inmune de dar una “señal de alarma” es a través de las llamadas **citoquinas** o **citoquinas** (CK). Son un grupo heterogéneo de moléculas, de bajo peso molecular, que modulan la actividad del sistema inmune. Son producidas y secretadas por una amplia variedad de células, pertenecientes o no al sistema inmune. Las citoquinas median su actividad a través de receptores de alta afinidad, expresados por las células blanco. Esta interacción lleva a la transducción de señales que resulta, en última instancia, en la expresión de un patrón génico modificado. Las citoquinas pueden actuar en forma autócrina, uniéndose a receptores de las células que las secretan, o de modo parácrino, uniéndose a receptores expresados en células presentes en su cercanía. En ocasiones pueden actuar de modo endócrino, modulando la actividad de células ubicadas en sitios distantes.

Dentro de las citoquinas se encuentra el grupo de las interleuquinas (IL 1, IL 2, IL 3 y así sucesivamente), los factores estimulantes de colonias como el factor estimulante de colonias granulocítico monocítico (GM-CSF), los factores de necrosis tumoral alfa y beta (TNF $\alpha$  y TNF $\beta$ ), las quimioquinas (estimulan el movimiento dirigido de los leucocitos), los interferones, los factores de crecimiento (por ejemplo, TGF beta) y otros.

**Las citoquinas son secretadas por células del sistema inmune y en menor medida por otras células tradicionalmente concebidas como “no inmunológicas”** (por ejemplo, endotelio, fibroblastos, y otras). Estas “señales” poseen cierto grado de especificidad de acuerdo con el agente desencadenante de la respuesta. Entre varias formas de respuestas posibles, las células T colaboradoras o *helper* (fundamentales efectoras de las respuestas celulares) se las divide en **Th1 y Th2** (Th: linfocito T *helper*). Esta división, no está dada por la morfología celular sino que se trata de una división fisiológica determinada por el patrón diferencial de citoquinas que se liberan con una u otra respuesta. Por ejemplo, las

TABLA 1

Diferenciación clásica de los componentes del sistema inmune

	Inmunidad inespecífica	Inmunidad específica
Celular	Fagocitos Granulocitos Monocitos/ Macrófagos Células de Kupffer Células de la Microglia Células NK ( <i>natural killer</i> )	Linfocitos T Linfocitos B Células presentadoras de antígenos (1)
Humoral	Sistema Complemento Reactantes de fase aguda Proteínas de unión Péptidos antibióticos Citoquinas	Anticuerpos Citoquinas

(1) Las células presentadoras de antígenos (CPA) no son a veces incluidas como parte de la inmunidad específica, según algunos autores. Los linfocitos B, los macrófagos, la microglia y las células dendríticas son ejemplos de células que presentan antígenos (CPA).

respuestas Th1 se identifican al encontrarse un incremento significativo en los valores plasmáticos o locales de interleuquina 2 (IL 2), factor de necrosis tumoral beta (TNF $\beta$ ) y/o interferón gamma (IFN $\gamma$ ). Las respuestas Th2 generalmente liberan IL 4, IL 5, IL 6, IL 10, IL 13. Otras citoquinas son de relevancia en determinadas patologías pero no conforman tan claramente uno de los dos patrones polarizados clásicamente descritos de secreción T *helper*. Las respuestas Th1 se activan frente a determinados estímulos como la presencia de microorganismos intracelulares, tumores, tejidos reconocidos como extraños. Las respuestas Th2 protegen contra parásitos extracelulares, intervienen en las enfermedades alérgicas, en la viabilidad del embarazo y otras funciones.

#### **1.b) HLA**

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en el hombre (llamado HLA), codifica para la expresión de una serie de moléculas presentes en la superficie celular, cuya función esencial es la de presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T.

En la década de 1970 se demostró que los linfocitos T requieren para su activación del reconocimiento simultáneo del antígeno junto a moléculas del HLA presentes en la superficie celular. Luego se vio que había dos grandes grupos de estas glicoproteínas (moléculas del HLA): clase I y II.

En el hombre existen tres subclases de HLA I: HLA A, HLA B y HLA C, que cumplen la función de presentación de péptidos a los linfocitos T CD8. Las tres se expresan en todas las superficies de casi todas las células, con excepción de los glóbulos rojos, el sincitiotrofoblasto y *las neuronas*.

Existen varios productos de clase II diferentes, que se expresan simultáneamente en la superficie celular. Todos los individuos expresan las moléculas HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que a su vez presentan varios alelos para cada una de ellas. Las moléculas de HLA II poseen una distribución tisular muy restringida. Se expresan constitutivamente en la superficie de los linfocitos B, los monocitos, las células dendríticas, los precursores eritroides, las células de Langerhans, el epitelio tímico, las células de Kupffer y los *linfocitos T activados*. Su expresión se torna inducible por la acción del interferón gamma en *linfocitos T*, *células del endotelio vascular* y en menor medida en otras células.

#### **1.c) Factores de transcripción - NFkB**

El reconocimiento del antígeno por el receptor de los linfocitos T induce en última instancia varios factores de transcripción. Uno de estos factores adquiere particular relevancia, el factor de transcripción nuclear Kappa B ó NFkB, que funciona como vía final de varias señales que, al entrar al núcleo, se une a varios promotores. De este modo activa genes que contribuyen a la inmunidad adaptativa y la secreción de citoquinas proinflamatorias.

El NFkB se encuentra en el citoplasma en forma inactiva formando un complejo con un inhibidor del factor de transcripción nuclear kappa ó I $\kappa$ B alfa. Luego de la estimulación extracelular por factores de crecimiento, mitógenos y citoquinas que activan kinasas activadas por mitógenos (MAP kinasas), la I $\kappa$ B alfa es fosforilada y libera al NFkB, que ahora activo, entra al núcleo apto para regular la transcripción de varios genes. Luego de su degradación, el I $\kappa$ B alfa es rápidamente resintetizado para actuar como inhibidor natural del NFkB. Por tal motivo el I $\kappa$ B alfa es una buena herramienta para investigar la actividad del factor de transcripción en el cerebro.

La presencia de lipopolisacárido (LPS), componente de las bacterias Gram negativas, así como de moléculas circulantes proinflamatorias tienen la propiedad de causar un incremento significativo de la actividad I $\kappa$ B alfa en diferentes estructuras del cerebro; en primer lugar, en el endotelio de los vasos cerebrales y con poste-

rioridad en las células de la microglia, según experiencias en ratas. La rápida y transitoria inducción de I $\kappa$ B alfa indica una fuerte actividad NFkB en células de la BHE (Barrera Hemato Encefálica) por las citoquinas proinflamatorias circulantes, que lleva a la transcripción de genes blanco (*target genes*). Uno de estos genes blanco sería el gen de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la enzima limitante de la formación de las prostaglandinas e inhibida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se ha demostrado que la presencia de interleuquina 1 beta (IL 1 $\beta$ ) produce un aumento de diez veces en la inducción de ARNm de COX-2, que fue temporariamente precedido por la activación del NFkB. De forma similar se observa aumento de la transcripción de COX-2 luego de inyección intravenosa de LPS y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

De tal forma se concluye que moléculas proinflamatorias circulantes, estimulan la producción de prostaglandinas a través de la activación transcripcional de COX-2 vía el NFkB en las células de la BHE.

El LPS de la endotoxina bacteriana tiene la habilidad de impactar sobre sus órganos blanco a través de su receptor de membrana CD14 (mCD14). Este proceso induce la transcripción de citoquinas proinflamatorias en el SNC. Por otro lado, existe una forma soluble del CD14 que permite la acción directa de la endotoxina bacteriana en los vasos cerebrales estimulando los genes de las MAP kinasas, del NFkB y luego de la COX-2. Estos efectos directos parecen ser independientes de los producidos por las citoquinas.

#### **1.d) Ciclooxigenasas**

La activación de la síntesis de prostaglandinas (PG) es uno de los hechos más importantes en la inflamación del SNC. Esta activación también es de fundamental importancia en la cascada de acontecimientos que dan lugar las citoquinas circulantes. De estos se destacan: la producción de fiebre, la activación de neuronas secretoras de factor liberador de corticotrofina (CRH) y del eje HPA (hipotálamo pituitario adrenal), así como también del sistema nervioso simpático (SNS).

El bloqueo de la COX puede evitar la estimulación de la liberación de CRH por las citoquinas proinflamatorias de preparados de hipotálamo *in vitro* y la liberación de ACTH *in vivo* mediado por IL 1 y TNF alfa (46). La inhibición en la producción de PG evita otras funciones neuroendócrinas inducidas por IL 1, como la liberación de factor liberador de hormona luteinizante (LHRH) y hormona luteinizante (LH), de la hormona antidiurética (ADH ó AVP) y la liberación de ocitocina (OT).

El subtipo exacto de PG involucradas en estas acciones permanece indeterminado pero las PG del grupo E2 intervienen en varios de estos eventos. La IL 1 aumenta la liberación de PGE2 en hipotálamo de rata, en la zona medial del área preóptica, el hipocampo dorsal, ventrículo lateral, en cultivos astrocitarios de ratas, en islotes pancreáticos aislados y en los ductos colectores. La *producción local de PGE2* sería también un paso crucial en el SNC en mediar los efectos de las citoquinas y de otros factores inmunorrelacionados en el circuito neuronal involucrado en la activación del eje HPA. Las PG, a nivel local, son producidas en la microvasculatura en respuesta a la inflamación sistémica; y la selectividad de la respuesta neuronal depende de la expresión de subtipos específicos o isoformas del receptor de PGE2 en estructuras definidas del parénquima cerebral.

Las acciones de la PGE2 son mediados por siete receptores transmembrana que, sobre la base de la respuesta a agonistas y antagonistas, pueden ser divididos en cuatro tipos (EP1 a 4). La descripción de los mismos y sus funciones excede a los objetivos de esta revisión.

### 1.e) Conclusión

Los blancos más frecuentes de las moléculas circulantes son aquellas áreas desprovistas de BHE y las células de la microvasculatura. Diversos estudios realizados con la inyección sistémica de LPS, IL 1 beta y TNF alfa, lo demuestran.

Entre varios grupos de células activadas, las del (CVO) y estructuras relacionadas (órgano vascular de la lámina *terminalis*, área preóptica medial, órgano subfornical, *arcuate nucleus*, eminencia media, área postrema) y médula ventrolateral podrían contribuir a la retransmisión de la información recibida de la periferia para activar el núcleo paraventricular y el eje corticotropo. Estas retransmisiones difieren según la citoquina comprometida y el modelo de respuesta de fase aguda, y a su vez, el núcleo paraventricular puede ser blanco de la acción de las prostaglandinas que son producidas por las células vasculares que penetran el hipotálamo endócrino.

La estimulación del eje HPA ha sido sujeto de gran interés dado su gran impacto en la regulación del sistema inmune y su alteración fue vinculada a la generación o perpetuación de enfermedades inflamatorias crónicas. Los eventos intracelulares que ocurren en poblaciones específicas de células, depende de los modelos usados y las citoquinas involucradas, pero la transcripción de la enzima limitante de la síntesis de las prostaglandinas, la COX-2, en el endotelio cerebral puede ejercer un rol preponderante en estimular elementos del parénquima cerebral.

Uno de los mecanismos más probables a través de los cuales moléculas circulantes proinflamatorias influyen la transcripción de COX-2 en las células endoteliales de la BHE, es a través de las MAP kinasas y la vía del NFκB, que serían las señales de transducción/transcripción en estos procesos. Por otro lado, la producción de PGE2 sería el mediador que difunde a través del parénquima cerebral y las neuronas que controlan el eje HPA. La subsiguiente liberación de glucocorticoides es determinante como freno o factor inmunosupresor frente a un estado de inflamación sistémica y la regulación en menos de la transcripción de COX-2. Los glucocorticoides incrementan la transcripción de IκB alfa e interfieren con la propiedad del NFκB de unirse al promotor de COX-2 en las células vasculares cerebrales.

Los mecanismos fundamentales que subyacen a la influencia bidireccional del sistema inmune en el SNC y las funciones neuroendocrinas son ahora mejor comprendidos, por lo que no resulta desmedido hablar actualmente de una "conversación" entre el sistema inmune y el sistema nervioso.

### 2) Estrés e Inmunomodulación

El estrés, visto desde el punto de vista psicológico, ha demostrado a través de cantidad de estudios, inducir y modificar determinadas respuestas del sistema inmune. Esto es posible a través de la acción sobre el sistema HPA y el eje simpático-médula adrenal (SMA). Y su acción se hace ostensible a través de una desregulación inmunológica que lleva a efectos deletéreos sobre la evolución o predisposición sobre enfermedades infecciosas, cicatrización de heridas, reagudización o aparición de enfermedades autoinmunes y posiblemente de tumores.

Estudios recientes han demostrado que el estrés psicológico puede regular en menos (*down regulation*) o modificar respuestas inmunes, provocando diversas alteraciones en las vías de señalización de esta red. Las dos vías de entrada a esta influencia del estrés sobre el sistema inmune ya fueron nombradas, el **eje HPA** y el **eje SMA**. Además, los órganos linfoides primarios y secundarios se encuentran inervados por el **sistema nervioso autónomo**.

**Las células linfoides y mieloides poseen receptores para hormonas**

**neuroendócrinas y neuropéptidos; esto incluye receptores para las catecolaminas;** esto las hace susceptibles a la acción de los ejes HPA y SMA.

Los órganos linfáticos, ganglios linfáticos, bazo, timo y MALT (tejido linfático asociado a mucosas) reciben una extensión simpática intraparenquimatosa (5). Las terminales nerviosas del sistema nervioso simpático (SNS) contactan con células T, monocitos y, en menor medida, con linfocitos T. La función de estas terminales nerviosas dentro de los órganos linfoides es regulada por productos del sistema inmune, a su vez neurotransmisores y neuropéptidos liberados por el SNS, alteran las respuestas celulares inmunológicas. En estas últimas hay receptores para neurotransmisores. **Los linfocitos y los macrófagos tienen receptores beta 2 adrenérgicos.** En el hombre, la mayor cantidad de estos receptores se observan en las células B, seguidos en forma decreciente en las NK (*natural killer*), las células T supresoras, los macrófagos, las células T citotóxicas y los linfocitos T *helper*. La respuesta de esta activación se traduce en aumento del AMP cíclico (AMPc). La elevación de los niveles de AMPc suprimen la proliferación celular e inducen la diferenciación celular.

De tal forma, las catecolaminas pueden causar cambios indirectos en las actividades inmunes como el tráfico linfocitario y la proliferación, la producción de anticuerpos y la lisis celular, a través de la regulación de los niveles de AMP cíclico (AMPc). Las células del sistema inmune pueden ser estimuladas a liberar citoquinas como la interleukina-1, que estimula la producción de CRH (hormona liberadora de corticotrofina) por el hipotálamo. La CRH provoca la liberación de ACTH y corticosterona o cortisol por la hipófisis y la corteza adrenal respectivamente.

También se ha demostrado que los linfocitos, además de sintetizar y liberar citoquinas, son capaces de sintetizar hormonas incluyendo la ACTH, hormona de crecimiento y prolactina (2). También se ha demostrado que varias funciones del sistema inmune, como la proliferación de linfocitos B y T, producción de citoquinas, producción de anticuerpos, quimiotaxis de monocitos y neutrófilos y citotoxicidad de las *natural killer*, pueden ser afectadas por los glucocorticoides, así como por péptidos como la ACTH, las endorfinas, la sustancia P y la somatostatina.

Los órganos linfoides primarios y secundarios, que incluyen la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos, están inervados por el simpático y por fibras peptidérgicas del sistema nervioso autónomo. La cercanía de esas terminales nerviosas con las células inmunes facilitan la interacción directa neuroinmune a través de la formación de uniones neuroefectoras. De esa forma, tanto la noradrenalina como la sustancia P y otros neurotransmisores son liberados en esas uniones y pueden subsecuentemente afectar células inmunes próximas, por ejemplo influyendo en el microambiente del ganglio linfático o a distancia, afectando la función de estas células.

El tratamiento de leucocitos de sangre periférica con catecolaminas (*in vitro*) provoca la supresión de la síntesis de IL 12 y un incremento en la producción de IL 10. Esto puede resultar en la inducción del viraje de las células T *helper* hacia el perfil fenotípico Th2. Algunos estudios han sido realizados al respecto. En uno de ellos se tomó a estudiantes de medicina antes y luego de rendir exámenes (3). En los leucocitos de sangre periférica pudo observarse que existía una reducción en los niveles de síntesis de IFN gamma (citoquina Th1) y un incremento en los niveles de IL 10 (citoquina Th2) en el período post-examen (estrés). Esta reducción en la respuesta Th1 podría dar origen a una disminución de la inmunidad mediada por células resultando en un incremento en la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas

y micobacterianas (6, 7, 8).

Otros estudios demostraron reducción en la actividad de las NK (*natural killer*) en estudiantes de medicina sanos bajo estrés de exámenes. También permitieron verificar una: a) reducción de la respuesta a mitógenos de los leucocitos de sangre periférica, b) una reducción en la producción de IFN gamma por los leucocitos, al ser estimulados con concanavalina A (Con A), mitógeno policlonal que se utiliza para determinar la capacidad de proliferación de linfocitos, c) una reducción de la respuesta específica de las células T a la vacunación de hepatitis B (con menor producción de anticuerpos) y d) cambios en la capacidad del sistema inmune para controlar la expresión de herpesvirus latentes como el Epstein-Barr y el Herpes Virus tipo I (HSV-1) (9, 10, 11, 12, 13, 14). Estos estudiantes también mostraron un incremento en la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior asociado con los exámenes.

**Los macrófagos tienen receptores para varios neuropéptidos** incluyendo la sustancia P (SP) y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP). Los neuropéptidos están presentes en las fibras sensitivas de todo el cuerpo y su liberación puede ser desencadenada o aumentada por diversos estímulos. Estos neuropéptidos están presentes durante la respuesta inmune y pueden influenciar la liberación de citoquinas bajo diversas condiciones. Numerosos informes dan cuenta de los efectos regulatorios de los neuropéptidos, incluyendo los efectos de los ya nombrados sobre la respuesta macrofágica a bacterias, productos bacterianos y virus. La respuesta más común observada frente a la presencia de SP y CGRP es el aumento de la producción de IL 1 y TNF por los macrófagos (15). Esto también se ha visto en macrófagos infectados con HSV-1.

Diversos modelos fueron utilizados para medir el impacto del estrés sobre la respuesta inmune. **Entre los modelos animales, los de estrés agudo y crónico son los más utilizados.** En la Primera Cátedra de Farmacología de la UBA, se ha estudiado un modelo de estrés crónico (MSC) que lleva a la depresión (Zieher, Genaro, Zorrilla-Zubilete y col.). Los ratones de más de seis semanas de estrés crónico mostraron un descenso en la producción de anticuerpos T-dependiente relacionado con un aumento en la sensibilidad de los linfocitos T frente a la presencia de catecolaminas y glucocorticoides (16). Con un modelo similar, se estudió la expresión beta adrenérgica y del receptor colinérgico muscarínico (MR) y la respuesta proliferativa en linfocitos de los animales MSC. Estos linfocitos presentan una proliferación inducida por mitógeno alterada y un incremento en el número de los adrenorreceptores beta. Estos linfocitos T MSC, a su vez, presentan una mayor expresión de MR y una menor respuesta vía GMP cíclico (GMPc) que los normales. Luego de 12 semanas bajo este procedimiento, los animales fueron tratados con fluoxetina. El tratamiento con dicho antidepresivo revirtió las alteraciones linfocitarias inducidas por el modelo de estrés crónico (17). Para evaluar el impacto del **estrés crónico en la respuesta inmune** humana, en un estudio fueron comparados un grupo (A) de sujetos que asistían a sus cónyuges con **demencia**, incluyendo **enfermedad de Alzheimer**, con un grupo control (B) de gente que no asistían enfermos. Los del grupo A mostraron trastornos en la regulación del sistema inmune; por ejemplo, una inhibición en las respuestas de células T frente a mitógenos como la concanavalina A (Con A) y la fitohemaglutinina (PHA), una pobre respuesta proliferativa frente a la presencia de HSV-1 y disminución en la habilidad de las NK de responder a IL 2 e IFN gamma. Los de este grupo (A) también tuvieron una mayor incidencia de infecciones respiratorias (18, 19). Además, los niveles plasmáticos

de NGF (factor de crecimiento neural) se asociaron con alta percepción de estrés y depresión en cónyuges de familiares con Alzheimer a los que les brindaban atención (20).

Ciertos hallazgos recientes respecto al rol de los niveles de IL 6 refuerzan la hipótesis de que **el estrés psicológico causa trastornos en la regulación de las citoquinas proinflamatorias.** Varios estudios demostraron que los niveles séricos elevados de IL 6 están asociados con estrés y depresión en humanos (21, 22). Este ascenso de IL 6 es paralelo al incremento de la corticosterona plasmática (23). De tal forma que estos resultados podrían sugerir que IL 6, entre otras citoquinas pro-inflamatorias, juegan un rol en la activación del eje HPA en respuesta al estrés psicológico.

**El estrés psicológico es también un factor regulador en las enfermedades autoinmunes.**

Es común escuchar a nuestros pacientes decir que el inicio de los síntomas de una determinada enfermedad autoinmune coincidió con una situación de estrés psicológico. Varios estudios fueron realizados para clarificar estas afirmaciones.

En primer lugar, ciertos modelos de estrés crónico psicológico y de restricción alimentaria en ratas demuestran que el estrés puede actuar como factor inductor o potenciador de **artritis** símil reumatoidea. En un modelo en ratas Lewis se detectó, en el grupo bajo estrés, una regulación en menos (*down regulation*) de los receptores de glucocorticoides (43, 44).

En pacientes con **lupus eritematoso sistémico** (LES) eventos negativos de la vida cotidiana precedieron a los síntomas de relevancia. La severidad del dolor articular, el malestar abdominal y el rash cutáneo fueron los principales eventos que sucedieron a un estrés psicológico de envergadura (41). De todas formas, la variabilidad interindividual en estos estudios es muy grande. En otros estudios, se extrapolaron estos hallazgos clínicos, a la respuesta inmunológica celular y molecular. En uno de ellos, se sometió a pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y controles a un estrés psicológico agudo. Ambos grupos demostraron respuestas cardiovasculares y neuroendócrinas muy similares, sin embargo, las células NK aumentaron significativamente en número en los controles, mientras el ascenso fue mínimo en los pacientes con LES. Además, la actividad de las NK aumentó en los controles sanos, sin elevarse en los pacientes. Y finalmente, el número de receptores beta 2 adrenérgicos aumentó significativamente en los linfocitos y monocitos de sangre periférica de los controles sanos, sin observarse esta elevación en los enfermos (42).

En la **diabetes tipo I** se demostró que la glucosa suele ser mayor en los días de mayor estrés. Sin embargo no hay asociación con el valor de glucosa el día posterior al estrés (45).

**El estrés psicológico es un factor de relevancia en la reactivación del virus herpes simple tipo I y del virus Epstein Barr.** Luego de la infección primaria por un herpesvirus, cada virus infecta una célula blanco específica. El virus está presente durante toda la vida del individuo. En personas sanas, la latencia viral es eficientemente mantenida por el sistema inmune del huésped. En ese sentido, la respuesta inmune celular desempeña un rol preponderante. Pero estos virus latentes pueden reactivarse frente a pacientes que de alguna forma tienen compromiso de la respuesta celular. Esto ocurre en pacientes bajo tratamientos inmunosupresores (transplantes de órganos, enfermedades autoinmunes, cáncer), enfermedades que cursan con inmunosupresión (SIDA) o en individuos que están atravesando situaciones estresantes (24, 25). Como ya se nombró, **el estrés psicológico puede empeorar la respuesta frente a la presencia de patógenos virales y a la eficacia**

**de las vacunas.** En un estudio realizado en Ohio participaron 48 estudiantes de Medicina a los que se les administró una vacuna para **hepatitis B** recombinante. Se les aplicó el esquema habitual de tres dosis durante seis meses, haciendo coincidir la inyección con días de examen. Los resultados de este estudio demostraron que aquellos individuos bajo estrés presentaron un retardo en la seroconversión y menor título de anticuerpos contra hepatitis B luego de 6 meses post-inoculación (12).

De la misma forma, se realizó un estudio con familiares a cargo de pacientes con **enfermedad de Alzheimer** a quienes se les administró la **vacuna antigripal**. Estos individuos mostraron una pobre respuesta de anticuerpos al virus influenza, comparados con sus controles (26).

### 3) El sistema nervioso y las enfermedades autoinmunes

El efecto del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso simpático (SNS) sobre las enfermedades autoinmunes ha sido (y sigue siendo) tema de estudio y debate desde hace tiempo. Pero recién en los últimos años se está empezando a desenmascarar los mecanismos subyacentes.

Ya hemos visto que existen varias maneras a partir del cual el sistema nervioso se comunica con el sistema inmune. Una de ellas es través de las hormonas pituitarias y la otra mediante el sistema simpático-médula adrenal, el SNA, los órganos linfáticos y las fibras sensitivas.

En esta presentación nos abocaremos a desarrollar los aspectos del sistema nervioso sin considerar las neurohormonas del eje HPA, que sería tema de otro artículo.

#### El efecto del SNC y del sistema nervioso simpático (SNS) sobre las enfermedades autoinmunes puede hacerse ostensible a través de modelos animales y algunos ejemplos clínicos.

En un modelo animal se realiza la ablación del SNS con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en ratones: simpatectomía (SMP). Este tipo de simpatectomía en animales con una enfermedad autoinmune, permite comprender algunas de las funciones o medios de regulación del simpático sobre estas enfermedades. Una de las primeras funciones en reconocerse, reguladas por el SNS, es la capacidad secretoria macrofágica, que se ve significativamente aumentada en los ratones SMP. Los macrófagos obtenidos de exudados peritoneales de ratones SMP secretan el doble de TNF (factor de necrosis tumoral) que los macrófagos de controles expuestos a lipopolisacárido (como *challenger* inmunológico).

Un modelo animal de enfermedad autoinmune es la **miastenia gravis experimental autoinmune (MGEA)**, que se caracteriza por una respuesta de anticuerpos dependiente de células T dirigida contra el receptor de acetilcolina. En ratas con MGEA a las cuales se les había practicado simpatectomía, se demostró un aumento en la severidad de la enfermedad comparada con controles no SMP, evidenciado por una reducción en el número de receptores de acetilcolina en la placa neuromuscular (27).

También se estudió el efecto de la simpatectomía en un modelo animal de **lupus eritematoso sistémico (LES)** (ratones MRL/lpr/lpr). Esta enfermedad, caracterizada por la presencia de glomerulonefritis, esplenomegalia, linfadenopatías, producción de una serie de anticuerpos y mortalidad temprana, se ve disminuida en su severidad en animales simpatectomizados cuando se compara con controles. El efecto protector de la simpatectomía podría ser explicado por un incremento en la función macrofágica en animales SMP con un consecuente aumento del *clearance* de inmuno complejos (28). Ya se comentó la relación del lupus y el estrés psicológico en la sección anterior.

**La artritis reumatoidea (AR)** es una enfermedad humana sistémica inflamatoria crónica que padece el 3% de la población general. En esta enfermedad, un antígeno aún desconocido, genera una respuesta inmune B y T en un huésped genéticamente susceptible (mayoritariamente HLA DR4 B1).

En la **AR** ciertos hallazgos clínicos sugieren un compromiso del sistema nervioso en su patogénesis. La distribución de la inflamación articular es generalmente bilateral y simétrica. Las articulaciones en el lado parético de pacientes hemipléjicos que luego desarrollan AR se encuentran libres del proceso inflamatorio y de las lesiones anatómicas que sufre la articulación artrítica. De la misma manera, otro tipo de lesiones encontradas en la artrosis son menos comunes en miembros paralizados.

En uno de los modelos animales de artritis inducida por adyuvante en ratas, se evidenció menor severidad en los miembros que habían sido denervados previamente a la inducción de la artritis. Además, las articulaciones más gravemente afectadas, fueron aquellas con mayor densidad de nociceptores primarios aferentes. El sistema nervioso puede influir en el sistema inmune y la respuesta inflamatoria en la artritis por al menos cuatro mecanismos diferentes: primero, la función conocida de los neuropéptidos, como la sustancia P (SP) o el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), que son liberados por neuronas sensitivas. Segundo, la contribución del sistema nervioso autónomo, que ya ha sido comentada en los modelos animales y los ejemplos clínicos. Tercero, las interacciones entre el SNC, el sistema inmune y la respuesta inflamatoria ostensible. Tanto los neuropéptidos ejercen efectos proinflamatorios como las citoquinas que llegan desde las articulaciones inflamadas, pasando por la circulación, inducen cambios en el SNC. Cuarto, los neuropéptidos pueden ser producidos por los leucocitos y células mesenquimales, y de esa forma, ejercer una regulación directa sobre el tejido sinovial (1, 4).

Numerosas observaciones realizadas a través de los modelos experimentales de artritis sugieren un rol pro-inflamatorio de los neuropéptidos que son liberados desde las neuronas sensitivas. La infusión lenta de SP en una rodilla aumenta la severidad de la inflamación, la pérdida ósea y la degradación del cartílago. La destrucción selectiva con neurotoxina capsaicina de neuronas SP positivas, reduce la respuesta inflamatoria en estos modelos experimentales (29).

La SP promueve respuestas pro-inflamatorias a través de su efecto sobre diferentes tipos celulares en el espacio extravascular (Tabla 2).

La SP induce directamente o en combinación con otros estímulos la producción de PGE2 y de varias citoquinas.

La estimulación simpática aumenta la permeabilidad vascular y la extravasación plasmática. Esto se ve reducido luego de la simpatectomía. El neuropéptido Y contenido en las fibras post-

**TABLA 2**

#### Efectos inflamatorios de la sustancia P

Célula blanco	Efecto
Mastocitos	Liberación de histamina.
Monocitos	Síntesis de citoquinas.
Sinoviocitos	Liberación de PGE2, producción de colagenasa y proliferación.
Polimorfonucleares	Liberación de gránulos, producción de radicales libres de oxígeno.
Linfocitos T	Proliferación.
Vasos sanguíneos	Vasodilatación y extravasación de plasma.

ganglionares se encuentra presente en la sinovial y se cree que media el reflejo neurogénico inflamatorio en el miembro contralateral al afectado. En ratas que fueron tratadas con monosulfato de guanetidina, que depleciona las catecolaminas actuando sobre las fibras simpáticas post-ganglionares, pudo observarse menor gravedad en las lesiones características del modelo de artritis usado (30).

La **encefalomielitis alérgica experimental (EAE)** es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central que provee un prototipo de enfermedad de la inmunidad mediada por células que remeda en el hombre la esclerosis múltiple. En algunas experiencias con animales SMP de nacimiento se vio que desarrollaron una enfermedad EAE más severa que los animales control. El tiempo de inicio de la EAE fue el mismo en ambos grupos (31).

Las ratas SMP tuvieron una mortalidad más alta de EAE que las controles. A pesar de este aumento en la mortalidad, las lesiones histológicas no mostraron diferencia en la severidad, tanto en el cerebro como en la médula entre sujetos experimentales y controles. Este hallazgo lleva a descartar el potencial efecto del SNS sobre el tráfico celular y afianza la hipótesis de que la función de las Th1 y los macrófagos en las lesiones del SNC están aumentadas en los animales SMP.

La **esclerosis múltiple (EM)** es la principal causa de discapacidad neurológica entre adultos jóvenes. La EM puede seguir un curso recurrente y/o progresivo (ver clasificación en: Principios de Neurología; Adams, Victor, Romper, 7° edición. Mc Graw Hill). La EM es una enfermedad inflamatoria de la sustancia blanca del SNC que raramente llega a causar demencia. Los linfocitos y los monocitos penetran la sustancia blanca que rodea los vasos sanguíneos, destruyen la mielina y se expanden hacia los axones. La microglia/macrófagos y los astrocitos desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria en el SNC, así como en el proceso de desmielinización de la EM. Los macrófagos expresan constitutivamente moléculas de HLA clase II, un fenómeno que es significativamente aumentado en presencia de infección o inflamación; este proceso está asociado a daño neuronal. Los macrófagos activados sintetizan y liberan proteasas, TNF y óxido nítrico (ON). El TNF y el ON dañan los oligodendrocitos y la mielina y causan de esa forma una interferencia en la mielinización y en la expresión del gen de la mielina (32, 33). Los macrófagos y los astrocitos también dialogan a través de citoquinas. Las IL 1, IL 6 y el TNF generados por los macrófagos, inducen astrogliosis. Y además los astrocitos producen factores estimulantes de colonias que son cruciales para mantener el crecimiento de la microglia.

En la EM se observa un balance entre la microglia y los astrocitos (34) mucho más notorio, y un balance entre las respuestas Th1/Th2 a favor de Th1. Los macrófagos activados y las Th1, bajo efecto de la presentación antigénica en el SNC, secretan IFN (interferón), que induce a los astrocitos a producir PGE2 y,

de esa forma, participan en el control de las actividades de los macrófagos y Th1, como mecanismo de control (35, 36).

En la EM, al menos el 50% de los pacientes con la forma crónica/progresiva tienen compromiso del SNS. Los receptores beta adrenérgicos están aumentados en las células del sistema inmune en ratones con EAE monofásica, en EAE recidivante/remite, y en pacientes con EM activa (37, 38). En pacientes con EM progresiva, los receptores beta 2 adrenérgicos están aumentados entre dos y tres veces en los linfocitos T CD8.

Un aumento en el número de receptores beta adrenérgicos en los pacientes con EM sugiere que la entrada del SNS (SNS *input*) a los órganos linfáticos es deficiente, que el sistema inmune se encuentra persistentemente activado, o ambos. Cuando las células T son activadas con un mitógeno no específico (Con A), aumenta el número de receptores beta adrenérgicos en las células T (40).

El hallazgo de que los receptores beta adrenérgicos se encuentran aumentados en los linfocitos T circulantes durante un ataque de EM en pacientes con compromiso leve con un SNS presuntamente normal, sugiere que la activación del sistema inmune es la principal causa del aumento del número de receptores beta (40). La respuesta a los agonistas beta adrenérgicos, medido por el aumento del contenido de AMPc, es significativamente mayor para los linfocitos T CD8 de pacientes con EM que los controles sanos. Esto indica que los receptores son funcionales (39). De tal forma, el tratamiento con terbutalina (agonista beta adrenérgico) reduce la densidad de receptores a un nivel normal o cercano al normal. De esta manera, estos hallazgos son la base para experimentar con el uso terapéutico de los agonistas beta adrenérgicos en la EM.

### Conclusión

La interacción entre el sistema inmune y el sistema nervioso ya es un hecho instalado. La comprensión de este vínculo no es sencilla dado la gran complejidad de los dos sistemas por separado, más las redes que los unen.

Los temas que se expusieron en este escrito han sido diversos y generales, intentando no entrar en detalles para no perder la visión introductoria. A manera de ejemplos se han citado, en forma de revisión, la relación del “estrés y la inmunomodulación” y el “sistema nervioso y las enfermedades autoinmunes”. Para una lectura más pormenorizada de los temas tratados, recomendamos especialmente la bibliografía citada.

Finalmente, en virtud de la gran cantidad de información científica que llega día a día, y sobre la base de los temas tratados en esta revisión, no es nuestra idea aumentar el nivel de certezas sino sembrar un espacio de reflexión e inquietud en aquellos profesionales dedicados a la Neurociencia, en cualquiera de sus especialidades, para tener en cuenta al sistema inmune en la relación con la fisiología, la fisiopatología y las bases del tratamiento de la patología del sistema nervioso y la Psiquiatría.

### Referencias bibliográficas

1. Levine JD, Clark R, Devor M, Helms C, Moskowitz MA, Basbaum AI. Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984;226:547-9.
2. Malarkey WB, Zvara BJ. Interleukin-1 beta and other cytokines stimulate ACTH released from cultures pituitary cells of patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:196-9.
3. Marshall GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998;12:297-307.
4. Walsh DA, Mapp PI, Wharton J, Rutherford RA, Kidd BL, Revell PA, et al. Localization and characterization of substance P binding to human synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:313-7.
5. Felten DL, Felten SY, Bellingier DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol Rev* 1987;100:225-60.
6. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human IL 12 and IL 10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:374-81.
7. Barnes PF, Lu S, Abrams JS, Wang E, Yamamura M, Modlin RL. Cytokine production at the site of

- disease in human tuberculosis. *Infect Immun* 1993;61:3482-9.
8. Romani L, Pucetti P, Mencacci A, Cenci E, Spaccapelo R, Tonnetti L, et al. Neutralization of IL 10 up regulates nitric oxid production and protects susceptible mice from challenge with *Candida albicans*. *J Immunol* 1994;152:3514-21.
  9. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Stout JC, Tarr KL, Speicher CE, Holliday JE. Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatry Res* 1985;16:233-9.
  10. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Strain EC, Stout JC, Tarr KL, Holliday JE, et al. Modulation of cellular immunity in medical students. *J Behav Med* 1986;9:5-21.
  11. Glaser R, Rice J, Sheridan J, Fertel R, Stout J, Speicher C, et al. Stress-related immunosuppression: health implications. *Brain Behav Immun* 1987;1:7-20.
  12. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau R, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Med* 1992;54:22-9.
  13. Glaser R, Pearson GR, Jones JF, Hillhouse J, Kennedy S, Mao HY, et al. Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain Behav Immun* 1991;5:219-32.
  14. Malarkey WB, Pearl DK, Demers LM, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Influence of academic stress and season on 24-hour mean concentrations of ACTH, cortisol, and beta-endorphin. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:499-508.
  15. Yaraee R, Eftekar M, Ahmadiani A, Sabahi F. Neuropeptides (SP and CGRP) augment pro-inflammatory cytokines production in HSV-infected macrophages. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1883-7.
  16. Silberman DM, Ayelli-Edgar V, Zorrilla Zubilete M, Zieher LM, Genaro AM. Impaired T-cell dependent humoral response and its relationship with T lymphocyte sensitivity to stress hormones in a chronic mild stress model of depression. *Brain Behav Immun* 2004;18:81-90.
  17. Ayelli Edgar V, Cremaschi GA, Sterin-Borda L, Genaro AM. Altered expression of autonomic neurotransmitter receptors and proliferative responses in lymphocytes from a chronic stress model of depression: effects of fluoxetine. *Brain Behav Immun* 2002;16:333-50.
  18. Kiecolt-Glaser JK, Dura JR, Speicher CE, Trask OJ, Glaser R. Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosom Med* 1991;53:345-62.
  19. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the virus-specific immune response to latent herpes simplex virus type I. *Ann Behav Med* 1997;19:78-82.
  20. Hadjiconstantinou M, McGuire L, Duchemin AM, Laskowski B, Kiecolt-Glaser J, Glaser R. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associates with chronic stress. *J Neuroimmunol* 2001;116:102-6.
  21. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997;9:853-58.
  22. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998;10:313-18.
  23. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, De Paoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of HPA axis. *Endocrinology* 1993;133:2523-30.
  24. McVoy MA, Adler SP. Immunologic evidence for frequent age-related cytomegalovirus reactivation in seropositive immunocompetent individuals. *J Infect Dis* 1989;160:1-10.
  25. Devine SM, Wingard JR. Viral infections in severely immunocompromised cancer patients. *Support Care Cancer* 1994;2:355-68.
  26. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey WB, Sheridan J. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:3043-7.
  27. Agius MA, Checinski ME, Richman DP, Chelmicka-Schorr E. Sympathectomy enhances the severity of experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG). *J Neuroimmunol* 1987;16:11-12.
  28. Renold FK, Checinski ME, Magilavy DB, Chelmicka-Schorr E. 6-Hydroxy-dopamine neonatal sympathectomy prolongs survival of MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 1988;31:538.
  29. Levine JD, Clark R, Devor M, Helms C, Moskowitz MA, Basbaum AJ. Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984;226:547-49.
  30. Levine JD, Fye K, Heller P, Basbaum AI, Whiting-O'Keefe Q. Clinical response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:1040-3.
  31. Chelmicka-Schorr E, Checinski M, Amason BG. Chemical sympathectomy augments the severity of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1988;17:347-50.
  32. Chao CC, Hu S, Sheng WS, Peterson PK. Tumor necrosis factor-alpha production by human fetal microglial cells: regulation by other cytokines. *Dev Neurosci* 1995;17:97-105.
  33. Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol* 1993;151:2132-41.
  34. Xiao BG, H. Link. Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2-cell responses and neuropathologies?. *Immunol Today* 1999;20:477-9
  35. Oh LY, Yong VW. Astrocytes promote process outgrowth by adult human oligodendrocytes in vitro through interaction between bFGF and astrocyte extracellular matrix. *Glia* 1996;17:237-53.
  36. Ford AL, Foulcher E, Lemckert FA, Sedgwick JD. Microglia induce CD4 T lymphocyte final effector function and death. *J Exp Med* 1996;184:1737-45.
  37. Miles K, Chemicka-Schorr E, Atweh S, Otten G, Arnason BG. Sympathetic ablation alters Lymphocyte membrane properties. *J Immunol* 1985;135:797s-801s.
  38. Zoukos Y, Leonard JP, Thomaidis T, Thompson AJ, Cuzner ML. Beta adrenergic receptor density and function of peripheral blood mononuclear cells are increased in multiple sclerosis. A regulatory role for cortisol and interleukin-1. *Ann Neurol* 1992;31:657-62.
  39. Karaszewski JW, Reder AT, Anlar B, Arnason BG. Increased high affinity beta adrenergic receptor densities and cyclic AMP responses of CD8 cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1993;43:1-8.
  40. Zoukos Y, Kidd D, Woodrooffe MN, Kendall BE, Thompson AJ, Cuzner ML. Increased expression of high affinity IL-2 receptors and beta adrenoreceptors in peripheral blood mononuclear cells is associated with clinical and MRI activity in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117:307-15.
  41. Adams SG Jr, Dammers PM, Saia TL, Brantley PJ, Gaydos GR. Stress, depression and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *J Behav Med* 1994;17:459-77.
  42. Pawlak CR, Jacobs R, Mikeska E, Ochsmann S, Lombardi MS, Kavelaars A, et al. Patients with systemic lupus erythematosus differ from healthy controls in their immunological response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun* 1999;13:287-302.
  43. Miller SC, Rapier SH, Holtsclaw LI, Turner BB. Effects of psychological stress on joint inflammation and adrenal function during induction of arthritis in the Lewis rat. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:329-38.
  44. Seres J, Stancikova M, Svik K, Krsova D, Jurcovicova J. Effects of chronic food restriction stress and chronic psychological stress in the development of adjuvant arthritis in male long evans rats. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:315-9.
  45. Aikens JE, Wallander JL, et al. A nomothetic-idiographic study of daily psychological stress and blood glucose in women with type I diabetes mellitus. *J Behav Med* 1994;17:535-48.
  46. Dunn AJ, Chuluyan HE. The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in the interleukin-1-induced activation of the HPA axis: dependence on the route of injection. *Life Sci* 1992;51:219-25.
-