



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"MOLECULAS QUE REGULAN LAS  
INTERACCIONES PSIQUICAS, NEURO-  
NALES ENDOCRINAS Y GENETICAS  
CON EL SISTEMA INMUNOLOGICO"

(Trabajo Monográfico de Actualización)

Trabajo Monográfico de Actualización

Que para obtener el título de:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

p r e s e n t a

ROXANA MARIA HERNANDEZ MUÑOZ



México, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA 1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

265895

2eq.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO**

PRESIDENTE	PROFRA. NAVAS PEREZ AIDA
VOCAL	PROFR. LEON CHAPA SATURNINO DE
SECRETARIO	PROFRA. BERRON RUIZ PATRICIA E.
1° SUPLENTE	PROFRA. BONIFAZ . A LAURA CECILIA
2° SUPLENTE	PROFRA .PELA YO CAMACHO ROSANA

SITIOS DONDE DESARROLLO EL TEMA:  
BIBLIOTECA Y HEMEROTECA DE LA FAC. DE QUIMICA, UNAM  
BIBLIOTECA Y HEMEROTECA DEL. INST.DE BIOMEDICAS UNAM  
BIBLIOTECA Y HEMEROTECA DE LA FAC. DE QUIMICA, UAEM.  
CENTRO DE INFORMACION QUIMICA Y TECNOLOGICA, UNAM  
BIBLIOTECA DE LA FAC. DE MEDICINA, UNAM  
CICH, UNAM  
INER.

ASESOR DEL TEMA:

  
PROFRA. NAVAS PEREZ AIDA

SUSTENTANTE:

  
ROXANA MA. HERNANDEZ MUÑOZ

**DEDICADA CON CARÍÑO A :**

**DIOS:**  
POR DARME LA FUERZA, EL AMOR Y LA SALUD PARA LOGRAR MIS SUEÑOS.

**MAMA:** A TI QUE ME HAS LLENADO DE AMOR Y  
DEDICACION, CON GRAN ADMIRACION

**PAPA:** CON AMOR , ERES EL ROBLE EN EL QUE ME APOYO  
Y PROTEJO

**MIXTLI:** PINTASTE UN ARCOIRIS EL TONO GRIS DE MI VIDA ,  
GRACIAS POR TU COMPRESION Y APOYO EN TODO MOMENTO

**JORGE:** ESTUVISTE CONMIGO A PESAR  
DE PARECER COMETA ,

**TONATIUH:** LA PALABRA PERSEVERANCIA LA COMPRENDI  
CON TU EJEMPLO.

**ALBERTO:** TU CARÁCTER DIVERTIDO HACE AMENO  
LO TEDIOSO

**L.M:** POR QUE TODA REALIDAD SE INICIA CON UNA ILUSION.

**MIS PROFESORES , MIEMBROS DEL JURADO Y ASESORA:**  
POR BRINDARME SU TIEMPO, EXPERIENCIA Y SABIDURIA

**\* CUALQUIER COSA QUE LA MENTE DEL HOMBRE PUEDA CONCEBIR Y CREER, PUEDE LOGRARSE \* .  
(CITA)**

<b>CONTENIDO</b>		
<b>INDICE</b>		<b>4</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>		<b>6</b>
<b>CAPITULO I</b>		<b>7</b>
<b>INTRODUCCION</b>		<b>9</b>
<b>1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS</b>		
<b>CAPITULO II</b>		
<b>SISTEMA INMUNE</b>		
<b>2.1.GENERALIDADES</b>		<b>13</b>
<b>CAPITULO III</b>		
<b>SISTEMA INMUNE Y SISTEMA NERVIOSO (NEUROINMUNOLOGIA)</b>		
<b>3.1. GENERALIDADES DEL SNC</b>		<b>16</b>
<b>3.2.INTERACCIONES NEUROINMUNOLOGICAS</b>		<b>19</b>
<b>3.3.PRODUCCION DE NEUROPEPTIDOS Y RECONOCIMIENTO POR CELULAS DEL SISTEMA INMUNE</b>		<b>22</b>
<b>3.4. NEUROTRANSMISION Y MOLECULAS SEÑALADORAS DE LA RESPUESTA INMUNE</b>		<b>25</b>
<b>3.5.NEUROINMUNOMODULACION</b>		<b>30</b>
<b>3.6.ENTRADA DE LOS LINFOCITOS T Y RECONOCIMIENTO DEL ANTIGENO EN EL SNC</b>		<b>38</b>
<b>3.7 ASTROCITO MODULADOR DEL SNC Y LA RESPUESTA INMUNE</b>		<b>41</b>
<b>CAPITULO IV</b>		
<b>SISTEMA INMUNE Y ENDOCRINO (ENDOCRINOINMUNOLOGIA)</b>		
<b>4.1. GENERALIDADES</b>		<b>43</b>
<b>4.2. REGULACION ENDOCRINA E INMUNOLOGIA (NEUROENDOCRINOINMUNOLOGIA)</b>		<b>43</b>
<b>4.3. PARTICIPACION DE RECEPTORES HORMONALES EN EL SISTEMA INMUNE</b>		<b>47</b>
<b>4.4.NEUROHORMONAS Y PRODUCTOS LINFOCITARIOS</b>		<b>52</b>
<b>4.5. HORMONAS GONADALES Y SU FUNCION INMUNE</b>		<b>58</b>
<b>4.6. HORMONAS SUPRARRENALES</b>		<b>61</b>
<b>4.6.1 LOS GLUCOCORTICOIDES Y SU FUNCION INMUNE</b>		<b>62</b>
<b>4.7. GLANDULA PINEAL E INMUNIDAD</b>		<b>66</b>

4.8. LAS HORMONAS TIROIDEAS Y SU FUNCION INMUNE	69
4.9.LAS HORMONAS DE LA PITUITARIA Y SU FUNCION INMUNE	69
4.9.1.FUNCIONES DE LA PROLACTINA Y SU FUNCION INMUNE	70
4.9.2.LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA INMUNOLOGIA	72

## **CAPITULO V**

### **SISTEMA INMUNE Y LA GENETICA**

5.1. GENERALIDADES	78
5.2. NIVEL DE ACCION DE LOS GENES EN LA RESPUESTA INMUNE	79
5.3.CONTROL MOLECULAR DE LA RESPUESTA INMUNITARIA	80
5.4.REGULACION DE LOS GENES DE ALGUNAS CITOCINAS	82
5.5.DIVERSAS ALTERACIONES INMUNOGENETICAS	84
5.6.SEÑALAMIENTO DELA RED DEL TIMO	90

## **CAPITULO VI**

### **SISTEMA INMUNE Y LA PSICOLOGIA (PSICONEUROINMUNOLOGIA)**

6.1.GENERALIDADES	93
6.2.EL ESTRES Y LA FUNCION INMUNE	94
6.3.LA DEPRESION Y LA RESPUESTA INMUNOLOGICA	99
6.4. EL ASMA BAJO LA CONSIDERACION NEUROINMUNOLOGICA	100
6.5.OTRAS INFLUENCIAS EN LA PSICONEUROINMUNOLOGIA	103
6.6. ESTUDIOS DE INTERVENCION PSICOLOGICA Y SU RELACION CON ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS.	105

## **CAPITULO VII**

### **DISCUSION**

108

## **CAPITULO VIII**

### **CONCLUSIONES**

111

## **CAPITULO IX**

### **BIBLIOGRAFIA**

114

### LISTA DE ABREVIATURAS

ADCC	CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS
ACh	ACETILCOLINA
ACTH	CORTICOTROPINA
AFC	CELULA FORMADORA DE ANTICUERPOS
APC	CELULA PRESENTADORA DE ANTIGENO
AVP	ANTIVASOPRESINA
Con A	CONCANOVALINA
CMI	INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS
CRF O CRH	HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA
CSF	FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS
DNAc	DNA COMPLEMENTARIO
EOS	SISTEMA OPIOIDE EDOGENO
EPI	EPINEFRINA
Fc	FRAGMENTO CRISTALIZABLE DE INMUNOGLOBULINA
GH	HORMONA DE CRECIMIENTO
HPA	EJE HIPOTALAMO PITUITARIA ADRENAL
HR	COMPLEJO HORMONA RECEPTOR
Ia-DR	PRODUCTO DE LA REGION I DEL MHC
Ig	INMUNOGLOBULINA
IGF	FACTOR DE CRECIMIENTO DE GRANULOCITOS.
IL	INTERLEUCINA
INF	INTERFERON
LES	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
LPS	LIPOPOLISACARIDOS
NE	NOREPINEFRINA
MHC	COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD
PBM	MONOCITO DE SANGRE PERIFERICA PURIFICADO
PCR	PROTEINA C REACTIVA
PFC	CELULAS FORMADORAS DE PLACA
PGE	PROSTAGLANDINA E
PHA	FITOHEMATOAGLUTININA
PL	LACTOGENO PLACENTAL
P.M.	PESO MOLECULAR
POMC	PROOPIOMELANOCORTICOTROPINA
PRL	PROLACTINA
RNA <sub>m</sub>	ACIDO RIBONUCLEICO MENSAJERO
SNA	SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO
SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SNP	SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO
SP	SUSTANCIA P
SOM	SOMATOSTATINA
SNS	SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO
Tc	LINFOCITOS T CITOTOXICOS
TEC	CELULAS EPITELIALES TMCAS
Th	LINFOCITOS T COOPERADORES
TNF	FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
TRH O TRF	HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA
TSH	HORMONA TIROTROPICA
VP	PEPTIDO VASOACTIVO INTESTINAL
VP	VASOPRESINA

# CAPITULO I

## INTRODUCCION

Desde hace tiempo existe la creencia de que el sistema inmunológico no funciona de manera totalmente autónoma, sino que existen numerosas posibilidades de comunicación entre los sistemas nervioso endocrino, inmunitario y la genética, tal creencia se ve actualmente reforzada y confirmada por una gran diversidad de estudios de tipo clínico y psicoimmunitario.<sup>(3,7)</sup>

El sistema inmune se ve influido de manera directa o indirecta por otros sistemas del organismo como son el nervioso y el endocrino a través de las conexiones nerviosas, de interacciones neuroendocrinas ( neurotransmisores y hormonas) y otras que aún no se identifican. Esta reportado que el sistema neuroendocrino e inmune se comunica por el eje HPA y el SNA a través de moléculas neuroendocrinas, las cuales pueden producirse y tener receptores tanto en el sistema neuroendocrino como en el sistema inmune, este último también participa a través de las citocinas que además de sus funciones propias también pueden actuar como moléculas señaladoras que informan al sistema neuroendocrino el estado inmunitario del organismo, con base a lo anterior se ha reportado que las moléculas neuroendocrinas pueden actuar como inmunosupresoras o inmunoestimulantes, esto se ha observado de manera tangible en los efectos del estrés sobre la respuesta inmune.<sup>(1,2)</sup> El estrés actúa como inmunosupresor en los enfermos pesimistas, estresados o deprimidos, ocasionando que estos empeoren o mueran, lo contrario sucede con los pacientes que reciben estimulación afectiva o apoyo psicológico, donde se genera una inmunoestimulación que ocasiona un efecto benéfico tanto en la salud individual y como la sociedad misma.<sup>(3,7)</sup>

Otro aspecto importante es la participación de la inmunogenética que se encuentra orientada al estudio de los genes involucrados en la regulación de la respuesta inmune normal y en alteraciones que conduce a enfermedad, así como también por medio de genética se puede demostrar que la comunicación entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino se inicia en las primeras etapas desarrollo embrionario.<sup>(10,52,69)</sup>

Por lo que el objetivo de este trabajo monográfico es proporcionar información acerca de algunas moléculas que controlan e interaccionan en las regulaciones del sistema inmunológico con otros sistemas del organismo humano.

## 1.1. ANTECEDENTES HISTORICOS DEL SISTEMA NERVIOSO Y NEUROTRANSMISION.

La historia de la Psiconeuroendocrinoinmunología se inicia en forma formal en 1930, con los estudios de Cannon y Selye, los cuales reportaron que el sistema simpático y suprarrenal estaban involucrados dentro de las reacciones adaptativas del organismo hacia el estrés, estos estudios dieron cabida a postular que los órganos y las funciones inmunes eran susceptibles de ser afectados por el estrés.<sup>(1,2)</sup>

Cabe mencionar que desde el siglo XVII, el concepto de estrés experimentó muchos cambios hasta que Selye y colaboradores lo consideraron una respuesta específica del organismo hacia un estímulo, por lo anterior les surgió la necesidad de identificar la heterogeneidad de los estímulos a los que clasificó como externos o internos hacia el organismo (dependiendo de su origen físico, químico, acústico, psíquico etc.) y posteriormente también estudio la respuesta individual que identifica y describe caminos de participación de los tres sistemas básicos: Nervioso, Endocrino e Inmune, los cuales interaccionan entre sí para mantener la homeostasis e integración corporal que ahora está bajo el estudio de una nueva disciplina la " Psiconeuroendocrinoinmunología".<sup>(9,13)</sup>

Ya para 1950 se hacía mención de la modulación sistemática de la respuesta inmune por los sistemas nervioso y endocrino.<sup>(9,13)</sup>

Fue hasta 1952 cuando Burton informó acerca del primer paciente con agammaglobulinemia, con este hallazgo se inicia el planteamiento de que no sólo eran los 3 sistemas antes mencionados los que presentaban interacciones entre sí, si no también la genética jugaba un papel muy importante. En 1955 varios investigadores Suizos confirmaron lo anterior y reportaron algunos síndromes similares.<sup>(9,13,36)</sup>

En 1960 los avances recientes de Biología Molecular relacionados con la Inmunología y la Genética demuestran la asociación entre ciertos genes de la respuesta inmunitaria (MHC, HLA) con la susceptibilidad a ciertas enfermedades. En la *tabla. 1* se ejemplifica la asociación entre el sistema inmune y la genética.<sup>(87,88,89)</sup>

Tabla.1. ENFERMEDADES DE ORIGEN GENETICO PRODUCTORAS DE DEFICIENCIAS INMUNOLOGICAS			
ENFERMEDAD	HERENCIA	DEFICIENCIA	MANIFESTACION
Aglobulinemia gamma (E.Burton )	Ligada a X	Disminución importante de IgG,IgM,IgA. Ausencia de células plasmáticas y de linfocitos. Estructura tímica normal	Susceptibilidad excesiva a infecciones bacterianas piógenas, vírales, a artritis, y disminuye capacidad para rechazar injertos
Aglobulinemia gamma tipo Suizo.(A Infocítica)	Autosómica Recesiva	Ausencia o disminución de inmunoglobulinas, de células plasmáticas y linfocitos. Vestigios o displasia tímica.	Susceptibilidad excesiva a infecciones vírales, micóticas e incapacidad para rechazar injerto
Ataxia Telangiectasia	Autosómica Recesiva	Hipoplasia del timo, Disminución o ausencia de IgA	Ataxia, Telangiectasia, infecciones de senos paranasales y pulmonares, rupturas cromosómicas
Síndrome de Wiskott -Aldrich.	Recesiva ligada a X	Deficiencia inmunológica celular y humoral (variables)	Trombocitopenia, ECCEMA, melena, propensión a infecciones
Aplasia Tímica Congénita (Síndrome de Di George)	No hay bases genéticas	Ausencia completa del timo y de linfocitos tímicos.	Susceptibilidad a infecciones Hipoparatiroidismo y anomalías en el cuello y grandes vasos

En 1970 los estudios de Masón y Bohson mostraron la existencia de una respuesta emocional hacia el estrés determinada por la activación del eje hipotálamo- hipófisis (pituitaria) – adrenal (HPA) el cual permite una serie de actividades vegetativas que conciernen a distintas partes del cuerpo.

Entre los años 1970 y 1980, se estableció la relación múltiple del sistema inmunológico interactuando con el sistema nervioso y endocrino,<sup>(1)</sup> esta relación quedó comprobada ya que las células linfoides tienen receptores para varios transmisores y estos a su vez pueden modular la respuesta inmune y viceversa, además también se demostró que la respuesta inmune puede conducir a cambios en el contenido de neurotransmisores e incursionar hacia áreas del cerebro y SNC.<sup>(2,9)</sup>

Cabe hacer notar que las citocinas también pueden modular la síntesis y liberación de hormonas de la pituitaria y de factores hipotalámicos. Al inicio de los 80's Blalock y Smith, demostraron que las células mononucleares sanguíneas periféricas pueden sintetizar proopiomelancorticotropina (POMC), cuya función es ser el precursor de los glucocorticoides y endorfinas.<sup>(15, 36)</sup>

Dinarelio y colaboradores en 1992-1993, mostraron que la IL-1 se encuentra presente en el cerebro ya que fue identificada en las neuronas, además reportaron que varios neuropéptidos y hormonas son secretados y sintetizados por células inmunes.

Con estos descubrimientos se iniciaron una serie de estudios para elucidar los efectos de los neuropéptidos en la función inmune y para evaluar los efectos de las citocinas en el SNC y SNP, como mediadores del comportamiento.<sup>(9,46)</sup>

A finales de los 80's fue reconocida la inervación simpática del tejido linfoide, este hallazgo se debió al estudio que se estaba realizando en lesiones cerebrales del hipotálamo y del sistema límbico, las observaciones más importantes fueron las siguientes: Las lesiones del hipotálamo en la región preóptica anterior suprimen el número de esplenocitos y timocitos, se observó proliferación de la respuesta de células T, NK, citotóxicas, producción de anticuerpos y aumento en la respuesta de la anafilaxia. Las observaciones que se realizaron en las lesiones del hipotálamo medio o posterior fueron asociadas con una reducción del número de células T, B y un aumento al rechazo de injerto.<sup>(1,2,36)</sup>

Con base en lo anterior se concluyó que las citocinas, hormonas y neuropéptidos son mensajeros ubicados en el organismo, los cuales tienen su acción de acuerdo al tipo de célula donde estas encuentren a su receptor.<sup>(1,2)</sup>

Todo esto aumentó el interés en la Neuroinmunología, la cual estudia el SNC y su influencia en la reacción inmune, conduciendo a la integración de nuevos términos como son: Neuroinmunomodulación, psiconeuroinmunología, neuroendocrinoimmunología e inmunogenética.<sup>(16,80)</sup>

La Psiconeuroinmunología fue descrita en 1981, con la noción de que el sistema inmune representaba un mecanismo de adaptación especializado que integra a varios sistemas en el proceso homeostático. Recientemente se usa la Psiconeuroinmunología para comunicar el desarrollo de la inmunología y su relación con los demás sistemas corporales.

Los avances en esta área mediante las nuevas técnicas y procedimientos se adaptan para lograr conocer plenamente el señalamiento neuronal –inmune y comprobar que la comunicación es en ambas direcciones (inmune- neuronal- inmune) , que tienen como consecuencia la oportunidad de explorar nuevos aspectos para su uso farmacológico y terapéutico, por ahora estos estudios se concentran en una nueva área del conocimiento la Inmunofisiología.<sup>(36, 60, 67, 82)</sup>

## CAPITULO II

### SISTEMA INMUNE

#### 2.1. GENERALIDADES.

Se ha reportado que el organismo animal y humano distingue con suma exactitud lo propio de lo extraño (inmunidad), propiedad gracias a la cual se asegura la defensa contra la invasión de microorganismos patógenos, sustancias extrañas, etc. <sup>(6, 21, 36)</sup>

La "Inmunología" es la ciencia que se encarga de los problemas de la inmunidad, ésta ha abarcado un amplio campo de fenómenos biológicos como son: Los mecanismos de defensa contra agentes infecciosos y tumorales, problemas hematológicos (Inmunohematología), desordenes genéticos (Inmunogenética), endocrinos (Inmunoendocrinología), psíquicos (Inmunopsicología), neurológicos (Neuroinmunología), hipersensibilidad e inmunodeficiencias. La Inmunología es una ciencia que participa en la salud con la inmunohistoquímica, inmunodiagnóstico, inmunoterapia de diferentes inmunopatologías, etc. <sup>(36,37)</sup>

Entre los factores de defensa del organismo contra los agentes infecciosos o extraños se encuentran los siguientes:

- 1. - Resistencia inespecífica condicionada por las reacciones defensivas como son las mecánicas, fisicoquímicas, celulares, humorales y fisiológicas orientadas a la conservación de la integridad del medio ambiente interno y de la restitución de las funciones alteradas del organismo, entre estos también pueden incluirse los mecanismos defensivos - adaptativos denominados "estrés" y los estímulos que provocan dicho estado a los que Selye llamo "estresadores" pueden ser los siguientes: El frío, el calor, los microorganismos, ruido, sustancias tóxicas y otros agentes que tengan la propiedad de provocar alteraciones en el organismo. <sup>(36)</sup>

- 2. - Inmunidad congénita (específica o hereditaria), es una insusceptibilidad de algunas especies a los agentes etiológicos que afectan a las demás especies, esta forma de inmunidad se transmite por herencia y es consecuencia de la evolución por interacciones entre organismos, por

ejemplo; la actividad funcional de los linfocitos T y B es controlada en medida considerable, por los genes ligados con el sistema de la histocompatibilidad que permite reconocer "lo propio" de "lo extraño", realizando la vigilancia inmunológica en el organismo.

- 3. - Inmunidad Adquirida es la defensa específica contra antígenos, se lleva a cabo por el sistema inmune del huésped por medio de la elaboración de anticuerpos o por la generación de linfocitos sensibilizados.<sup>(36)</sup>

De forma general la respuesta inmune puede resumirse de la siguiente manera:

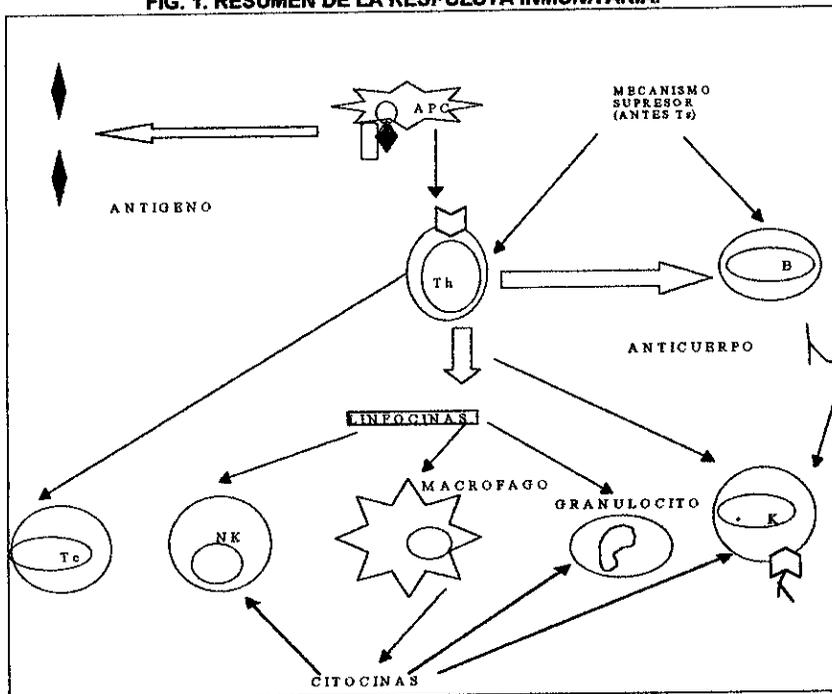
Las células presentadoras de antígeno (APC), presentan al antígeno ya procesado a las células T cooperadoras (Th), las cuales son claves en la respuesta inmune, ya que, reconocen al antígeno por medio de sus receptores de superficie y participan con las células B en el reconocimiento del antígeno mediante sus receptores de superficie, una vez estimuladas proliferan y se diferencian hacia células formadoras de anticuerpos (AFC), los anticuerpos se secretan para erradicar o controlar al antígeno y para modular las acciones de una serie de otras células efectoras a saber: Células T citotóxicas (Tc), células asesinas naturales (NK), macrófagos, granulocitos y células citotóxicas dependientes de anticuerpo. Todas ellas con el objetivo de erradicar el antígeno y de mantener la homeostasis, muchos de estos efectos se median a través de las linfocinas. Aunque también tiene importancia a este respecto las citocinas procedentes de otras células como los macrófagos, tanto las células B como las células T, pueden a su vez recibir la influencia de mecanismos supresores como un mecanismo inmunoregulador.<sup>(36,37)</sup> FIG. 1

Los monocitos y los macrófagos participan en una amplia variedad de sistemas fisiológicos, su papel central es actuar como fagocitos profesionales que engloban y destruyen a los antígenos, también los macrófagos juegan un papel esencial en la eliminación de células senescentes (eritrocitos), en la restauración celular y en la resorción medular.<sup>(36)</sup>

Además los fagocitos mononucleares producen: IL-1, TNF y otras citocinas inmunes involucradas en un amplio campo funcional como la activación linfocitaria y del complemento, la inducción de fiebre y la síntesis estimulada de colagenasa; además de sus funciones inmunes, también se involucra en la producción y sensibilización de hormonas moduladoras de las funciones corporales. <sup>(9, 46)</sup>

En consecuencia el sistema inmunológico es otro participante en la adaptación y regulación del organismo con su medio ambiente, el que a su vez para realizar sus funciones requiere de la actividad coordinada de células y elementos bioquímicos, en cuya compleja acción se encuentran involucradas las hormonas, neuropéptidos y citocinas. <sup>(37, 38)</sup>

**FIG. 1. RESUMEN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.**



## CAPITULO III

### SISTEMA INMUNE Y SISTEMA NERVIOSO (NEUROINMUNOLOGIA)

#### 3.1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO Y NEUROTRANSMISION.

A. SISTEMA NERVIOSO: Es un conjunto de tejidos que forman los nervios centrales y los ganglios nerviosos, para su estudio se divide en: Sistema Nervioso Central (SNC) o Neuro Eje y el Sistema Nervioso Autónomo Vegetativo o Periférico (SNP).<sup>(91)</sup>

**A.1.SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** Se compone de encéfalo, médula espinal y los nervios; sus funciones son coordinar las diferentes acciones del cuerpo y las respuestas del organismo hacia el mundo externo, esto se lleva a cabo por receptores (estructuras que reciben información del ambiente) y efectores (son aquellas que producen respuesta), algunas de las acciones son voluntarias o involuntarias.<sup>(92,101)</sup>

**ENCEFALO :** Es la estructura más importante del control del SNC, se encuentra rodeado por meninges (membranas), contiene más de diez millones de neuronas.<sup>(91)</sup>

**MEDULA ESPINAL:** Es una estructura larga compuesta de cuerpos celulares nerviosos o por fibras nerviosas, comienza en el encéfalo y continúa hasta la parte posterior del cuerpo, trasmite los impulsos nerviosos a través de las fibras nerviosas o por los ganglios nerviosos por vía arco reflejo y continúa por la superficie sensorial hasta la neurona sensorial que va a la neurona efectora y llega al músculo donde se ejerce su acción.<sup>(91,92,102)</sup>

**A.2. SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO O VEGETATIVO:** Es un sistema independiente el cual no esta controlado por la voluntad, además tienen a su cargo la función de controlar y regular órganos internos como el corazón y pulmón, también se considera un sistema periférico en el que se incluyen todos los nervios y ganglios nerviosos (formados por los elementos de los sistemas central y vegetativo), este sistema se divide en:

**SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO (SNS):** Tiene acción específica sobre el organismo ya que aumenta el metabolismo basal, tensión arterial, frecuencia cardiaca, sudor, provoca broncodilatación y estimula las glándulas suprarrenales. <sup>(91,92,102)</sup>

**SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO:** Emerge del SNC, esta constituido por los nervios cerebrales y espinales que van a las vísceras, su acción es antagónica a la del nervio simpático. <sup>(91,92)</sup>

**B. LA NEURONA (Célula nerviosa)** es la unidad anatómica y funcional primaria del sistema nervioso formada por. El cuerpo celular, "dentrítas" que son prolongaciones ramificadas que reciben los estímulos y conducen los impulsos generados hacia el cuerpo celular (de manera aferente), la mayor parte de los estímulos que llegan a las células nerviosas son llevados por transmisores o mensajeros químicos, los cuales se secretan o liberan por sinapsis químicas (comunicación entre neuronas) <sup>(92,101)</sup>

El axón es la fibra que conduce los impulsos nerviosos a diferentes partes como el sistema nervioso, músculos y glándulas por un proceso eferente. <sup>(92)</sup>

**LA NEUROGLIA:** Es el tejido que forma la sustancia de sostén del sistema nervioso constituido por tres tipos de células:

- **OLIGODENDROCITOS** :Forman y mantienen las vainas de mielina en el SNC.
- **ASTROCITOS** : Forman parte de la microglia, se caracterizan por sus múltiples ramificaciones, entre sus funciones se encuentran: Captar y amortiguar el potasio extracelular, captar y almacenar neurotransmisores; almacenar y transferir metabolitos de los capilares a las neuronas. Los astrocitos son sensibles a una amplia variedad de agresiones hacia el tejido nervioso y pueden responder con inflamación citoplasmática, acumulación de glucógeno, fibrilación, proliferación, con frecuencia son los astrocitos las células que forman las cicatrices por destrucción neuronal. <sup>(91)</sup>

•LA MICROGLIA: Son células pequeñas fagocíticas que forman parte de la defensa del SNC a la infección y a las lesiones, por lo que la función principal parece ser la de protección, nutrición y defensa de las células nerviosas <sup>(91)</sup>

C. NEUROTRANSMISORES: La mayor parte de los neurotransmisores que se han identificado se clasifican en 1 o 4 grupos diferentes de compuestos entre los que se encuentran: El grupo de acetilcolina (lípidos), el de monoaminas y el de aminoácidos. <sup>(91)</sup>

La acetilcolina (ACh) es sintetizada por la acetilcoenzima A y colina, es el principal neurotransmisor neuromuscular.

Las monoaminas incluyen principalmente las catecolaminas (dopamina, epinefrina, indolamina) y la serotonina son producidas en el encéfalo y ganglios simpáticos, la primera en aparecer es la dopamina que pasa a norepinefrina y a su vez a epinefrina. <sup>(5, 18, 92)</sup>

La dopamina tiene diferentes acciones, entre ellas inhibir la liberación de prolactina y de la hormona estimulante de melanocitos.

La noradrenalina ejerce influencia inhibitoria en neuronas, incrementa las señales de ruido e incrementa la percepción de estímulos en la retina y bulbo olfatorio. <sup>(92, 102)</sup>

La adrenalina o epinefrina se libera en respuesta fisiológica al estrés, además inhibe la descarga neuronal, aumenta la glucogenólisis y la cetogénesis, etc.

La serotonina es producida en el encéfalo y otros tejidos corporales, participa en el ciclo del sueño, estados psicóticos, transmisión del dolor, etc. <sup>(92, 93)</sup>

Se supone que el grupo de los aminoácidos son considerados como transmisores de la sinapsis inhibitoria por lo que se consideran excitatorios y entre estos se encuentran el glutamato y aspartato. <sup>(91, 92)</sup>

D. OTROS PEPTIDOS: Los péptidos opioides provienen de 1 o 3 precursores por ejemplo: La beta-endorfina, ACTH, encefalina, neoenefina, etc., estas son importantes en los sistemas neuronales ya que responden al estrés, dolor y control cardiovascular. <sup>(92)</sup>

La sustancia P se encuentra en el intestino y SNC, parece tener efecto excitante de larga duración en áreas del SNC, nerviosas reduce la inflamación asociada a la artritis reumatoide, también se ha observado que la sustancia P facilita la migración de linfocitos hacia sitios de la inflamación, además promueve la producción de IgA, aumenta la fagocitosis y quimiotaxis.

TABLA 2.<sup>(43)</sup>

TABLA 2. EFECTOS DIRECTOS DE LA SUSTANCIA P EN TEJIDO NO NEURONAL	
ACCION	TEJIDO BLANCO
CONTRACCION DEL MUSCULO LISO	INTESTINAL ,PULMONAR Y VIAS AEREAS
VASODILATACION	ARTERIOLAS SISTEMICAS
VASOCONSTRICION	ARTERIAS CEREBRALES
INCREMENTA LA FERMEABILIDAD VASCULAR	PIEL
INCREMENTA LA SECRECION	GLANDULAS SALIVARES, TRAQUEA, EPITELIO NASAL

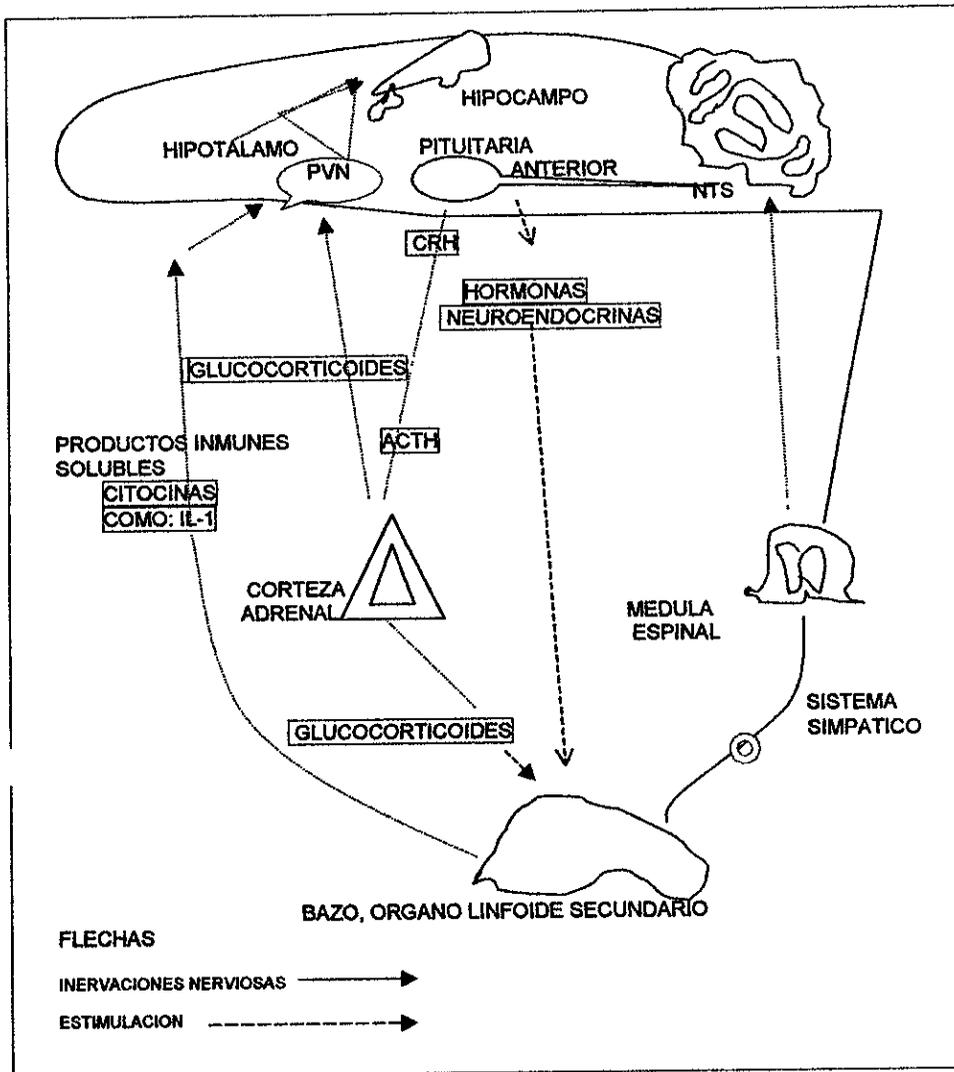
### 3.2. INTERACCIONES NEUROINMUNOLOGICAS.

Las interacciones entre el SNC y el sistema inmunológico se dan gracias a que existen inervaciones nerviosas en los diferentes órganos inmunes, lo cual en la actualidad se demostró por medio de estudios histoanatómicos detallados, tan es así, que estos estudios han permitido observar que los órganos linfoides primarios y secundarios son inervados por diferentes fibras nerviosas que se presentan en: Médula ósea, timo, nódulo linfático y mucosa asociada al tejido linfoide.

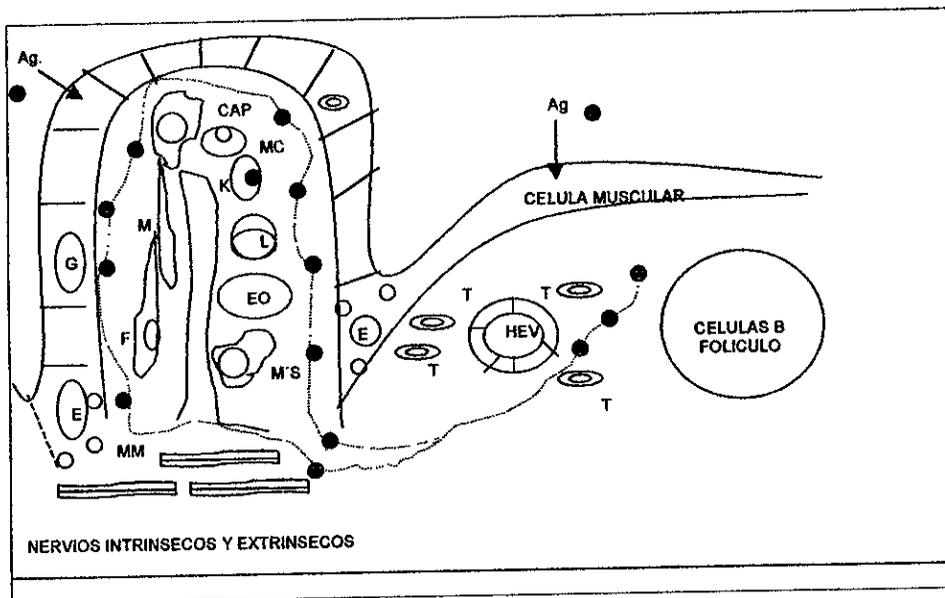
<sup>(4,17,37)</sup> FIG.2 y 3

Las fibras nerviosas asemejan conexiones neuroefectoras entre las células nerviosas y las células inmunes tales como los linfocitos y macrófagos, por lo que al liberarse los neurotransmisores las fibras nerviosas los conducen a sitios distantes donde encuentran a su receptor y ejercen su acción, las células inmunes poseen receptores para estos neurotransmisores por lo que estos pueden regular y modificar el funcionamiento de este tipo de células y viceversa.<sup>(17)</sup> ya que las células linfoides también participan en las interacciones neuroinmunológicas, debido a que secretan moléculas señaladoras como las linfocinas las cuales son candidatos especiales para la comunicación con el sistema nervioso.<sup>(39,44,45)</sup>

**FIG. 2. Representación esquemática de la posible comunicación entre el SNC y el sistema inmune. Se muestra la inervación nerviosa en los órganos linfoides y su repercusión en la activación del sistema inmune que estimula la producción de citocinas, incluyendo la IL-1, la cual estimula al SNC y puede ocasionar alteraciones en el flujo autónomo o neuroendocrino que altera la respuesta inmune. PVN= NUCLEO PARAVENTRICULAR, NTS= TRACTO DEL NUCLEO SOLITARIO. ACTH Y CRH EN ABREVIATURAS**



**FIG.3. REPRESENTACION ALTAMENTE ESQUEMATICA DE LAS CELULAS NERVIOSAS E INMUNES DENTRO LA MUCOSA GASTROINTESTINAL. MC=CELULA MASTOIDE, M'S= MACROFAGO, MM= MUCOSA MUSCULAR, CAP=CAPILAR, E= CELULA ENTEROENDOCRINA, EO= EOSINOFILOS, F= FIBROBLASTO, G= CELULA GLOBAL, HEV=VENA ENDOTELIAL, L= LEUCOCITO INTRAEPITELIAL.**



Los criterios para clasificar una sustancia como neurotransmisor en el tejido blanco y su adecuado enlace con células del sistema inmune son los siguientes:

1. - La sustancia neurotransmisora presente en las fibras nerviosas debe ser demostrada dentro del tejido linfoide. <sup>(17)</sup>
2. - La sustancia debe ser liberada y estar disponible para la interacción con los linfocitos circulantes y las células accesorio bajo condiciones fisiológicas. <sup>(17,20,41)</sup>
3. - Las células del sistema inmune deben poseer receptores capaces de reconocer el supuesto neurotransmisor, además el receptor comprometido debe ser específico, saturable y competitivo a las concentraciones fisiológicas de los ligandos endógenos. <sup>(17,40)</sup>

4. - Un papel funcional invariable de la inervación *in vivo* debe ser elucidado por manipulación farmacológica de la sustancia usando la estrategia de depleción, aumento o bloqueo del receptor.<sup>(83)</sup>

Se aplicó este criterio de neurotransmisión para el sistema nervioso simpático y su principal neurotransmisor resulto ser la norepinefrina (NE) que interacciona con células del tejido linfoide y se establece en ellos por ejemplo, las células accesorias del sistema inmunológico actúan como blancos de la inervación noradrenergica en órganos linfoides.<sup>(17,40)</sup>

La noradrenalina y la sustancia P son neurotransmisores que ejercen sus efectos inmunoreguladores en órganos linfoides secundarios, Los receptores para la sustancia P (SP) tienden a ser identificados en linfocitos del bazo y en las placas de Peyer's, el perfil bioquímico de los receptores para la SP se demostró con base a los estudios realizados con anticuerpos y la SP tritlada.<sup>(43)</sup> además la noradrenalina en concentraciones fisiológicas potencia la respuesta inmune primaria.<sup>(1)</sup>

La neurotransmisión noradrenergica no es solamente dependiente de la presencia de fibras nerviosas y del comportamiento apropiado de los órganos blanco sino también de la velocidad de liberación de los transmisores, de su concentración y la presencia de receptores funcionales.<sup>(42,44)</sup>

Se reporta que la inervación en los órganos inmunes puede facilitar la ontogenia del órgano y el desarrollo de la inmunocompetencia,<sup>(40)</sup> a su vez, la inervación noradrenergica junto con la presencia de las moléculas señaladoras (neuropéptidos, neurotransmisores, citocinas y hormonas) del órgano, va a hacer distinta en cada etapa de la ontogenia.<sup>(41)</sup>

### **3.3 PRODUCCION DE NEUROPEPTIDOS Y RECONOCIMIENTO POR LAS CELULAS INMUNES,**

Los neuropéptidos tales como: el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la SP, la somatostatina (SOM) y otros que se liberan a partir de las terminales nerviosas en respuesta a estímulos físicos y químicos son también sintetizados por las células inmunes contribuyendo en la regulación del sistema neuroendocrino. **TABLA 3**<sup>(43)</sup>

TABLA 3 EVIDENCIA DE LA PRODUCCION DE NEUROTRANSMISORES POR CELULAS INMUNES		
LOCALIZADOS EN CELULAS (INMUNOREACTIVIDAD)	VIP INTESTINAL EN CELULAS MASTOIDES PERITONEALES DE RATA (PMC) PEPTIDO HISTIDINA ISOLEUCINA EN CELULAS MASTOIDES EN NODULOS LINFOIDES REACTIVOS HUMANOS. SUSTANCIA P EN EOSNOFILOS DE RATON	CUTZ, CHAN, TRACK GOTH Y SAID, 1978  HORNY, REIMAN Y KAISER, 1988 WENSTOCK 1988
SINTETIZADOS POR CELULAS (RNA IDENTIFICADO)	PREPROENCEFALINA EN LINEA GELULAR MASTOCITOMA DE RATON Y PMC DE RATA PREPROTAGMINA EN EOSNOFILOS DE RATON	MARTIN, PRYSTOWSKY Y ANGELETTI, 1987 WENSTOCK 1988
LIBERACION SIGUIENTE A LA ESTIMULACION	VIP A PARTIR DE PMC DE RATA	CUTZ, CHAN, TRACK GOTH Y SAID 1978

El principal mecanismo inmunoregulador que ejercen los neuropéptidos se da de acuerdo a su especificidad, ya que dependiendo del neuropéptido de que se trate afecta a determinada célula inmune de diferentes formas, por ejemplo: La SP y la SOM presentan efectos estimulantes sobre las células mastoides, la SP y el VIP ejercen efectos inhibidores sobre las células T. <sup>(43,58)</sup>

### 3.3.1 EL PEPTIDO VASOACTIVO INTESTINAL (VIP) Y LA FUNCION INMUNE.

El VIP es un neuropéptido con estructura homóloga a la secretina y glucagon sin ser una hormona, se encuentra en las neuronas, también es conocido como un neurotransmisor implicado como modulador de una gran variedad de procesos biológicos, el VIP inmunoreactivo se encuentra en pequeñas cantidades en células mastoides peritoneales, plaquetas, eosinófilos, basófilos y neutrófilos. <sup>(32,86)</sup>

El VIP modula una gran variedad de funciones linfocitarias, inhibe muy efectivamente la sensibilidad de linfocitos murinos hacia los mitógenos de células T, en humanos se ha observado en algunos casos una potente inhibición de linfocitos y en otros hay estimulación o no se ven afectados. <sup>(30,59)</sup>

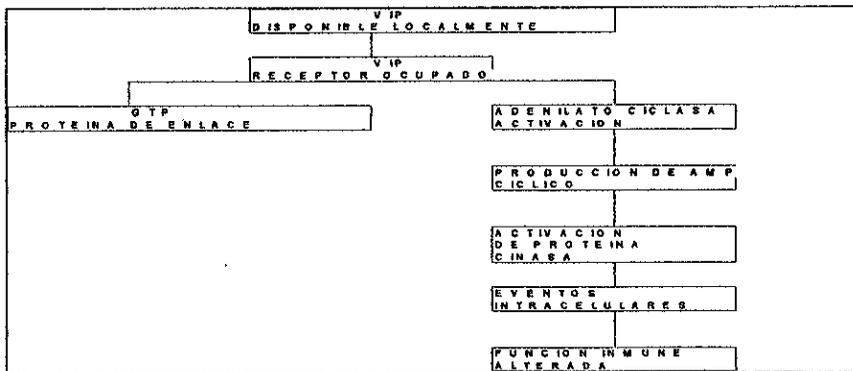
La síntesis de los distintos isotipos de inmunoglobulinas son afectadas en forma diferente por el VIP, la IgA es más afectada que la IgM, mientras que la IgG no parece ser afectada, no obstante hay variaciones en las células y cultivos, los distintos tipos celulares parecen tener selectividad natural al VIP ya que afecta más a las células B que a las células T y dentro de ellas las CD8 se afectan más que las CD4. <sup>(11,50)</sup>

El efecto parece ser mediado a través de un mecanismo local de naturaleza confusa, ya que se ha observado que los receptores se localizan en menor proporción en las placas de Peyer's y nódulos linfoides mesentéricos.<sup>(59)</sup> El procesamiento del VIP en células linfoides también es un punto control en los eventos inmunes, ya que este influye en la síntesis de mensajeros tales como linfocinas. TABLA 4<sup>(96)</sup>

Tabla 4. MODULACION DE LAS FUNCIONES INMUNES POR EL VIP	
BLANCO O FUNCION	EFECTO DEL VIP
MONOCITOS	El VIP aumenta la migración de monocitos en la cámara de quimiotaxis
CELULAS MASTOIDES	El VIP estimula la liberación de histamina en mastocitos peritoneales de rata, pero en la mucosa
LMFOCITOS <i>IN VITRO</i> EN RESPUESTA A MITOGENOS	El VIP inhibe la respuesta de PBM (Monocitos de sangre periférica purificada) hacia el cloruro de mercurio El VIP inhibe la respuesta de linfocitos murinos hacia ConA y PHA, pero no a los LPS.
REACCION MIXTA DE LMFOCITOS	El VIP inhibe el camino de MRL (Reacción de linfocitos mixtos) murina
PRODUCCION DE INMUNOGLOBULINA	El VIP inhibe la respuesta de PBM hacia poco mitogeno
PRODUCCION DE LMFOCINA	El VIP inhibe la producción de Ig's, en cultivos de linfocitos ConA (concanavalina A)
ACTIVIDAD DE LMFOCITOS GRANULARES GRANDES (LGG) <i>IN VIVO</i>	El VIP inhibe la actividad NK por PBM. la infusión de VIP inhibe la salida de linfocitos a partir de nódulos linfoides de conejo Disminuye la expresión de receptores VIP y la velocidad de migración de las células mesentéricas

Muchas investigaciones establecen la presencia de receptores para VIP en células linfoides de muchos fenotipos, en donde el VIP puede causar efectos inmunomoduladores. Las enfermedades como: Enfermedad idiopática del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn's y colitis ulcerativa, son ejemplos de la regulación del VIP hacia la respuesta inmune inflamatoria FIGURA 4.<sup>(30,59)</sup>

FIG. 4. DIAGRAMA ESQUEMATICO DE LA MODULACION DEL VIP EN LA FUNCION INMUNE



### 3.4 NEUROTRANSMISORES Y MOLECULAS SEÑALADORAS EN LA RESPUESTA INMUNE.

#### 3.4.1. PAPEL DE LAS CATECOLAMINAS EN LA MODULACION DE LA INMUNIDAD.

Existe evidencia de que las catecolaminas pueden modular la función linfocitaria ya que estas tienen acceso a los linfocitos, debido a la densidad de inervación simpática en áreas del parénquima linfoide, además se ha observado que la interacción de las catecolaminas con los linfocitos y macrófagos es a través de sus receptores adrenergicos alfa y beta que proveen un medio potencial para regular la función celular. <sup>( 39,44,48)</sup> Además hay evidencia que indica que los linfocitos y macrófagos tienen receptores en la membrana de tipo beta-adrenérgicos acoplados al AMPc y al sistema de respuesta, existen diferencias en el número de receptores en diferentes especies, con una amplia variedad en la afinidad y el número de sitios de enlace por célula (500-10000 sitios), por medio de diferentes metodologías como las preparaciones celulares, radioligandos, etc., se observa la presencia de receptores beta- adrenérgicos (BAR) en células B, células T, monocitos y timocitos; los subgrupos de células T tales como: Th y Tc, tienen beta-receptores de afinidad similar pero difieren en el número de receptores por células y estos tienen relación con su función, los datos farmacológicos sugieren que los linfocitos y macrófagos tienen receptores alfa adrenérgicos en la membrana. <sup>(16, 44, 102)</sup>

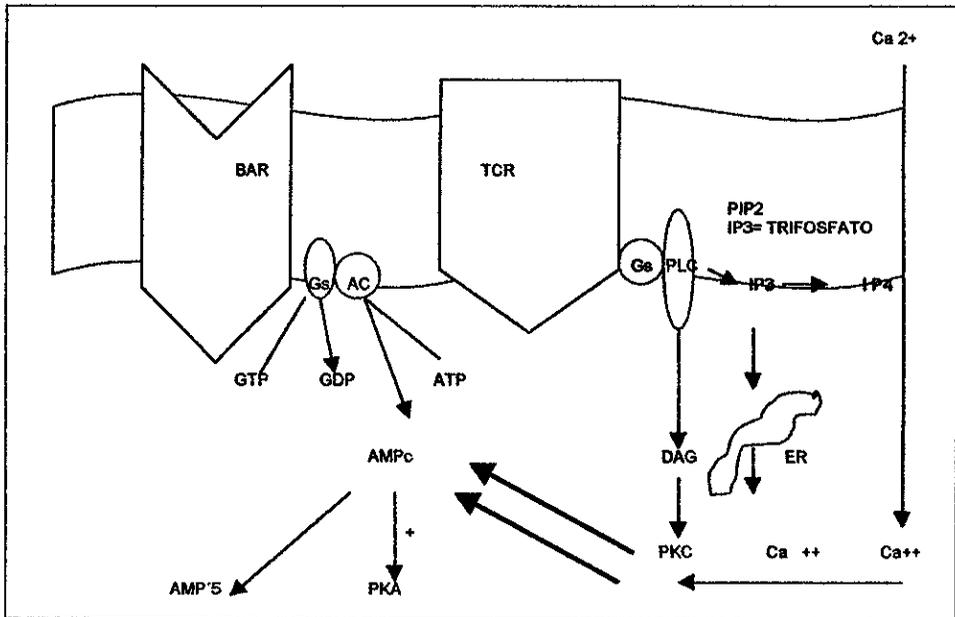
Los alfa-adrenoreceptores son más difíciles de demostrar en células del sistema inmune y su disponibilidad depende de la activación, diferenciación y expresión que podría ser limitada a una pequeña población de células de tejido linfoide. <sup>(16,44)</sup>

Las catecolaminas tienen efectos variados en el número de linfocitos y en la actividad de macrófagos, efectos que puede explicarse por medio de un modelo llamado del receptor dual, el cuál propone que las células T pueden estimularse a través de un receptor que puede funcionar como receptor beta-adrenérgico y como receptor de células T, ocasionando que las señales bioquímicas y moleculares interactúan llegando a alterar de esta forma la función inmune. Fig.5 <sup>(23)</sup>

Los efectos de las catecolaminas pueden ocurrir después de la activación de las células T, (durante la interacción de IL-2 con sus receptores) por lo que se asume que las catecolaminas tienen sus efectos predominantes en células T cuando sus receptores son estimulados. (39, 44, 48)

**FIG. 5. REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS EVENTOS SEÑALADORES TRANSMEMBRANALES.**

Estos se ponen en funcionamiento por la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos y de los receptores de células T. ER (retículo endoplasmico), PDE (Fosfatidilesterasa), PKA (proteína cinasa A), PKC (Proteína cinasa C), PIP2 (Bifosfato), PLC (Fosfolipasa C) BAR = Receptor beta-adrenérgico, TCR= Receptor de células T, AC= Adenilato ciclasa, Gs=Proteína estimuladora. Las líneas fuertes señalan el camino por el cual PKC y Ca afectan al sistema de respuesta del AMP.

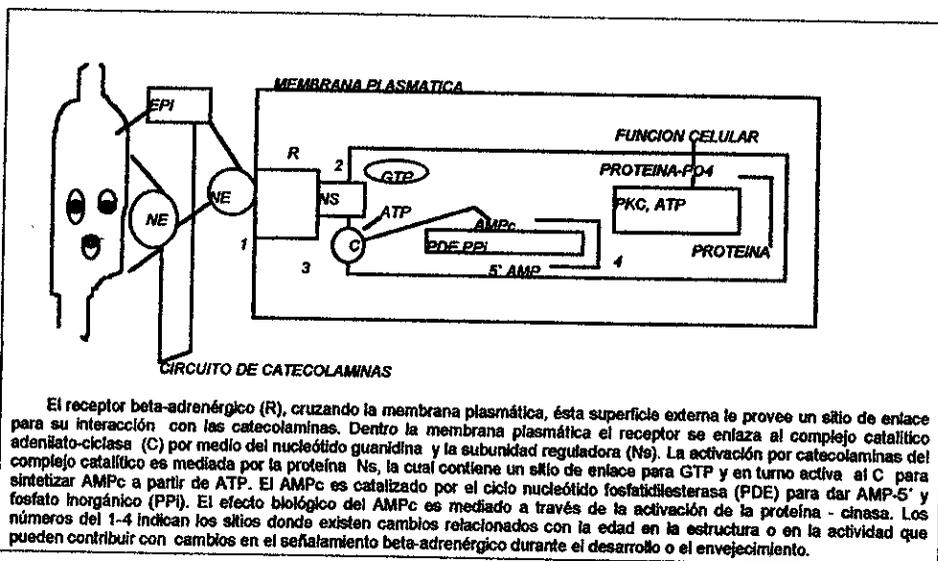


Las catecolaminas en ausencia de antígeno puede tener efectos importantes en células T, y ejercen un papel importante en la maduración y desarrollo de los linfocitos, como lo propone la presencia de receptores beta-adrenérgicos en los timocitos, lo cual se ve reforzado con la observación de los aumentos del AMPc en timocitos humanos, causando disminución de los receptores alfa y delta en células T en sus niveles de RNAm, pero no afecta a los receptores beta y gamma. (16, 44)

Las catecolaminas pueden modular la función inmune a un grado considerable sin olvidar que las catecolaminas, neuropéptidos y neurohormonas junto con las citocinas y moléculas señaladoras neuronales actúan a través del segundo mensajero por medio de un enlace en la misma posición del AMPc. <sup>(9,48)</sup>

Debido a la heterogeneidad de linfocitos AMPc sensibles a la estimulación de adrenoreceptores - beta , se incrementa la respuesta linfocitaria debido a una elevación de AMPc intracelular lo que subraya la importancia de identificar adrenoreceptores y además determina la eficiencia de un efecto intracelular en la respuesta inmune. FIG.6 <sup>(44)</sup>

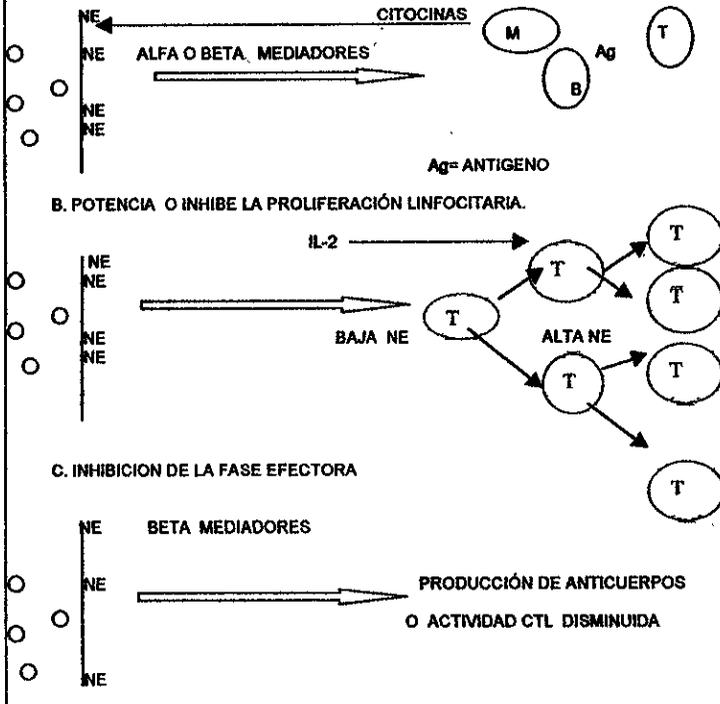
FIG.6. COMPONENTES Y ORGANIZACION DEL COMPLEJO ADENILATO CICLASA-RECEPTOR BETA ADRENERGICO.



El camino por el cual la NE (Norepinefrina) y la EPI (Epinefrina) pueden alterar la respuesta inmune es a través de la modulación de diversas funciones como: Migración celular, proliferación linfocitaria, secreción de anticuerpos ó lisis celular, abarcando así todas las fases de la respuesta inmune entre ellas: La capacidad de los macrófagos, células dendríticas u otras APC para presentar y procesar antígeno para producir IL-1 u otras. <sup>(2,44)</sup> FIG.7.

**FIG.7. ACTIVACION DE LA RESPUESTA INMUNE POR MEDIO DE LA NOREPINEFRINA.**

**A. INFLUENCIA DE LA NE (NOREPINEFRINA) EN LA FASE INDUCTIVA. ES DECIR EN LA LOCALIZACION Y PRESENTACION DE ANTIGENO. EXPRESION MHC CLASE II, ACTIVACION DE CELULAS B (B), M=MACROFAGO, T=CELULAS T,**



Tanto la NE y la EPI contribuyen al balance de las células T cooperadoras, al mecanismo inmunosupresor y a la activación de células B, se ha reportado que existe diferente distribución de adrenoreceptores beta entre células B y en subpoblaciones de células T.<sup>(1,44,48)</sup>

Se efectuaron estudios de simpatectomía *in vivo* para determinar la importancia fisiológica del SNS a través de las alteraciones y los cambios de velocidad ocasionados a nivel de catecolaminas dentro de un microambiente linfóide. Por ejemplo: En casos de inanición e hipoxia se reduce la actividad neuronal simpática, pero se compensa por la médula adrenal al incrementar la producción de NE y EPI.<sup>(44)</sup>

Un papel importante de las catecolaminas es restringir la respuesta proliferativa hacia antígenos propios de los órganos linfoides, es decir sensibiliza el antígeno, mantiene, amplía la autotolerancia y la memoria inmunológica. La meta que siguen estos estudios es desenredar la red intrincada de comunicación entre los 2 sistemas homeostáticos (endocrino e inmune) para predecir cambios en la reactividad inmune a estímulos externos (psicobiológicos) los cuales activan al SNS y abre un campo de interacciones para el tratamiento clínico de enfermedades infecciosas, cáncer o autoinmunidad.<sup>(35,44,48)</sup>

#### EFFECTOS DE LAS CATECOLAMINAS EN LA ACTIVACION DE CELULAS INMUNES.

Hadeen en 1970, demostró que la activación de los receptores agonistas (NE, EPI, Isoprotenerol) y los antagonistas (Fentoamina y Propanolol) adrenérgicos pueden alterar la sensibilidad a mitógenos de células mononucleares de sangre periférica, por lo tanto, los receptores alfa-adrenérgicos activados suprimen la sensibilidad de linfocitos a mitógenos, la administración de EPI en humanos da como resultado una disminución en la sensibilidad a mitógenos.

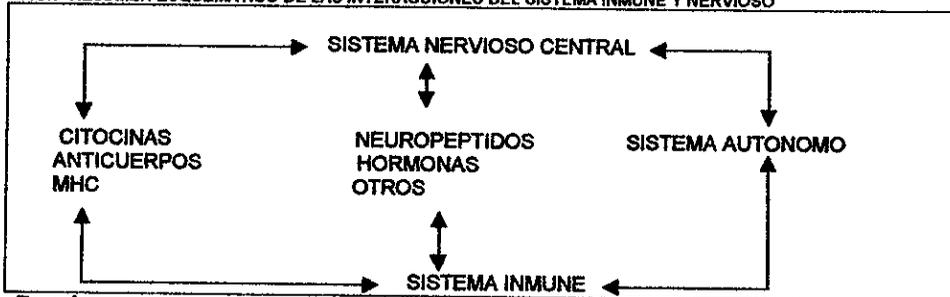
El isoprotenerol puede inhibir la producción de IL-2 en células T activadas, la estimulación de receptores alfa -1 y beta-2 en linfocitos conducen a un aumento de respuesta de anticuerpos, mientras, la activación de alfa-2 conducen a una supresión, también el isoprotenerol en células Tc, disminuye su capacidad de destruir apropiadamente a la célula blanco, estos efectos pertenecen a los subsecuentes eventos celulares que llevan a la elevación de células formadoras de anticuerpos. Tratando de generalizar, los receptores adrenérgicos agonistas inhiben la función de las células efectoras tales como el Tc o CFA, pero tienden a elevar la generación de estas células.<sup>(44,48)</sup>

Los mecanismos bioquímicos responsables de la modulación de las funciones y la activación de los receptores beta-adrenérgicos de linfocitos (B y T) y macrófagos se ven afectados por las catecolaminas, por lo que se observa un rápido incremento en los niveles intracelulares de AMPc, que da como resultado un daño el cual se asocia con el daño potencial en la proliferación celular.<sup>(44,48)</sup>

### 3.5. NEUROINMUNOMODULACION.

La neuroinmunomodulación se refiere a la influencia del sistema nervioso en la respuesta inmune. Existe evidencia experimental de que el SNC influye directamente sobre el proceso inmunológico a través de mensajeros químicos como son los neurotransmisores o los neuropéptidos, en los últimos años numerosas investigaciones señalan que existen conexiones directas entre células del sistema nervioso y células inmunes (Ver 3.2) FIG.8. <sup>(1, 2, 36, 37)</sup>

FIG.8 RESUMEN ESQUEMATICO DE LAS INTERACCIONES DEL SISTEMA INMUNE Y NERVIOSO



Es así como se han encontrado numerosos receptores para neuropéptidos en la superficie de linfocitos, por lo que parece que ambos sistemas pueden comunicarse entre sí haciendo evidente que el intercambio de información corre en ambos sentidos. TABLA 5 <sup>(2,39,42)</sup>

TABLA 5. RECEPTORES PARA NEUROPEPTIDOS EN LINFOCITOS HUMANOS.			
NEUROPEPTIDOS	LINFOCITOS	RECEPTORES	KD
SUSTANCIA P	Subgrupos de células T	35	180
	Linfocitos B IM-9	1.23	0.6
SOMATOSTATINA	Célula mieloma U266	1.3/590	0.005/100
	Célula T Jurkat	0.1/290	0.003/66
VIP	Células T linfoblastos	1.7 /No	0.580
	Molt -4B	15	7
	Célula mieloma U266	14	8
	Célula T Jurkat	12	5

Las investigaciones describen las interacciones citadas por ejemplo: El hipotálamo influye sobre los linfocitos T y en la evolución de células NK, también hay evidencia de que los linfocitos T poseen receptores de superficie para morfina y metionina-enkefalina, la cual activa la formación de rosetas de células T y la acetilcolina activa a las células T citotóxicas *in vitro*. <sup>(39,42)</sup>

Los neuropeptidos (D-alfa-D-encefalina, beta endorfinas y dinorfina) actúan sobre macrófagos, induciendo su salida desde la médula ósea hacia los sitios donde hay daño tisular, del mismo modo las catecolaminas inhiben la producción de IL-1 por parte de los macrófagos, finalmente fue descrito que la epinefrina, dopamina y prostaglandinas, disminuyen el número de células B productoras de anticuerpos.<sup>(9,14,15,39)</sup>

Gumey y colaboradores, han descrito un nuevo mensajero que es reconocido por el sistema inmunitario y también por las células del sistema nervioso, a este mensajero se le denominó: Neuroleucina y este es capaz de actuar tanto en cierto tipo de neuronas motoras de la médula espinal como en los linfocitos B.<sup>(3)</sup>

### 3.5.1 ORIGEN Y FUNCION DE CITOCINAS Y SU RELACION CON EL SNC.

En el SNC en especial dentro del cerebro pueden surgir reacciones inmunes debido a reacciones defensivas propias del cerebro o en respuesta a un estímulo periférico, por ejemplo: La síntesis de citocinas es activada por un daño local tisular, estimulan la proliferación de la glia y la migración de macrófagos para fagocitar a las células dañadas, las citocinas circulan en la sangre y penetran en áreas del cerebro al reducirse la barrera hemato - encefálica y pueden aumentar su producción por medio de LPS (Lipopolisacaridos), que son productos tóxicos solubles de la pared celular bacteriana que circulan en la sangre periférica y pueden actuar sobre células inmunes por medio de sus receptores, induciendo la síntesis y liberación de varias citocinas, así también, las células inmunes activadas tales como: Monocitos, linfocitos y macrófagos pueden penetrar la barrera hemato - encefálica y llegar a establecerse en el cerebro donde ellas secretan su repertorio completo de citocinas y otros mediadores inflamatorios tales como leucotrienos y prostaglandinas.<sup>(2,3,9,20)</sup>

Las citocinas que primeramente fueron descubiertas en células inmunocompetentes pueden también ser sintetizadas por la glia, estas incluyen: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, el TNF (Factor de necrosis tumoral) y el IFN-alfa (Interferón - alfa).<sup>(9,19)</sup>

Las células endoteliales del músculo liso de los vasos sanguíneos del cerebro, pueden secretar también citocinas como la IL-1 y la IL-6 en respuesta a estímulos de los antígenos circulantes y por toxinas, <sup>(2,18)</sup> por lo anterior se observa que todos los aspectos de la cascada inmune y del complemento pueden ocurrir en el cerebro, incluyendo la presentación de antígeno regulada por los marcadores de histocompatibilidad en células de la glia. <sup>(2,21)</sup>

La microglia que está embriológicamente y funcionalmente relacionada a los astrocitos y macrófagos, por lo que al estimularse (en presencia de pequeñas cantidades de LPS bacterianos) o activarse expresa moléculas MHC, sintetiza citocinas ( IL-1, TNF), mediadores de la inflamación (PGE= prostaglandinas E) y como tipo fagocitos, la microglia elabora enzimas para activar a otros fagocitos y al complemento, Cabe señalar que las células cerebrales y otros tipos celulares responden al IFN con una disminución en los niveles de antígeno y un aumento la expresión de moléculas del MHC. <sup>(18,53)</sup>

Se han encontrado receptores antagonistas para IL-2, IL-6 y principalmente para IL-1 en el hipotálamo, hipocampo y otras áreas cerebrales, formando un sistema intrínseco paracrino regulador. <sup>(2,12,13,19)</sup>

Otras citocinas neuroactivas que pueden llegar a afectar la respuesta inmune son: El timosin (un péptido hormonal secretado por el timo) y la neuroleucina (un factor neurotrópico, secretado por macrófagos y neuronas). <sup>(2,3,19)</sup>

La presencia de citocinas en el SNC puede conducir a cambios profundos en la función neuronal que abarcan desde un comportamiento apacible hasta alteraciones como son: Anorexia, trastornos del ciclo del sueño, demencia, estado de coma y destrucción neuronal. <sup>(2,6)</sup>

La administración de IL-2 es limitada por sus complicaciones neuropsiquiátricas, debido a los receptores para IL-2 reportados en el cerebro (Hoffman), que demuestran que la IL-2 puede cruzar la barrera hemato-encefálica y unirse a sus receptores específicos, por lo que los efectos son ocasionados por la acción directa en las neuronas. <sup>(9,34,43)</sup>

Las células de la glia tienen la función de crecimiento y activación de las células del SNC, cuando se encuentra afectado por citocinas (IL-1, IFN, TNF), como ejemplo de lo anterior: La IL-1, estimula la formación de un péptido precursor amiloide que es el componente principal de los depósitos amiloides que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer, la IL-1 inhibe la secreción neuronal de acetilcolina, que es un importante neurotransmisor en los procesos de memoria y la IL-6 secretada por la activación de astrocitos puede estimular la expresión de HIV en monocitos infectados, ocasionando la encefalopatía que aparece en los casos de SIDA acelerando la inflamación del cerebro y de otras partes del cuerpo. <sup>(2, 18, 19, 33)</sup>

La activación de citocinas en el tejido neuronal, por daño o por toxinas, puede no ser totalmente deletéreo, por ejemplo: las citocinas inducen cambios en la función cerebral, en paralelo con cambios en la función hepática que más tarde influye en el metabolismo del organismo, incrementa la síntesis de la gammaglobulina y la proteína C reactiva, además decrece la síntesis de albúmina, transtiretina y transferrina. <sup>(2,18, 19,21)</sup>

#### INTERLEUCINA -1 (IL-1).

Fue designada primeramente como un factor producido por los macrófagos, que es importante para estimular la activación de células T y más tarde se reportó producida por un amplio rango de tipos celulares, capaz de inducir diferentes funciones. <sup>(8,19)</sup>

Los astrocitos se estimulan por endotoxinas *in vitro* para producir IL-1, prostaglandinas y para aumentar la presencia de APC, las células de la microglia derivadas de la médula espinal, residentes del SNC, al estimularse producen IL-1, también la producen las células endógenas al activarse. Los astrocitos al ser expuestos a IL-1 proliferan y muestran un aumento en la producción de IL-1 que puede iniciar y perpetuar la astrogliosis; <sup>(19)</sup>

La presencia de IL-1 se demuestra con los receptores localizados en subpoblaciones de neuronas, <sup>(8,18,19)</sup> la IL-1 causa una amplia variedad de efectos incluyendo la activación de células T e induce la expresión de receptores para IL-1 e IL-2 en las células T. las células epiteliales son la

primera línea de defensa de la barrera hemato-encefálica y responde a IL-1 induciendo la proliferación de células endoteliales *in vitro*, exhibiendo características de adhesión linfocitaria, cambios morfológicos en las células y quimiotaxis (de neutrófilos, macrófagos y linfocitos); por lo que la IL-1 puede involucrarse en la filtración leucocitaria dentro del cerebro y ocasionar enfermedades del SNC. La IL-1 puede incrementar la actividad citotóxica de macrófagos y a su vez aumenta la presencia de TNF, así que sola o de manera sinérgica puede inducir la muerte celular.<sup>(8,10)</sup>

#### FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF).

Es una proteína inicialmente producida por macrófagos y fue advertida por sus efectos citotóxicos en células tumorales, pero ahora también sabemos que pone en funcionamiento un amplio rango de respuestas, los datos sugieren que la microglía activada por los LPS es capaz de liberar TNF funcional, el origen del TNF endógeno en el cerebro se investiga, el TNF causa daño en la vaina de mielina (desmielinación) y toxicidad de las células oligodendrocitos, también aumenta la producción de IL-1 (en macrófagos y células endoteliales), amplifica sus efectos y estimula la reactividad inmune por aumento de producción de IFN-gamma por células T.<sup>(2,10,10)</sup>

#### INTERFERON GAMMA (IFN-GAMMA).

Los interferones son bien caracterizados como un grupo heterogéneo de citocinas con un amplio rango de actividades y propiedades biológicas (ver TABLA. 6), siendo su propiedad más notable la acción antiviral<sup>(8,9,36)</sup>

-Acción antiviral	-Acción inmunoreguladora
-Inhibición de la proliferación celular	-Alteración de la membrana celular
-Activación de macrófagos	-Acción antitumoral
-Alteración de elementos citoesqueléticos	-Activación similar a la hormonal en las células
-Inducción de proteínas en respuesta celular	-Modula la expresión de proto-oncogenes
-Influencia de producción subsecuente de IFN	-Estimulación de linfocitos citotóxicos y células NK.
-Influencia en la diferenciación celular.	

Hay 3 clases de IFN: El IFN producto de leucocitos (IFN-alfa), el de linfoblastos (IFN-beta), y el de células T (IFN-gamma), todas ellas son moléculas potentes, activas y altamente específicas.<sup>(19)</sup>

El IFN-gamma es producido principalmente por los linfocitos T, juega un papel clave en la regulación de la diferenciación y proliferación de linfocitos, también estimula la respuesta inmune por inducir la expresión de moléculas clase I y II en una población de células específicas, los antígenos clase I en astrocitos, células de la oligodendroglia y neuronas, los antígenos clase II en macrófagos y astrocitos; de esta manera puede transformar a estas células endógenas cerebrales en APC que participan en la regulación inmune, por ejemplo: El MHC clase I para el reconocimiento del antígeno por las células Tc, mientras el antígeno clase II o HLA-Dr, son comúnmente responsables del reconocimiento antigénico por células Th inductoras y así iniciar la cascada de eventos inmunomoduladores para la respuesta inmune localizada.<sup>(8, 9, 19, 36, 37)</sup>

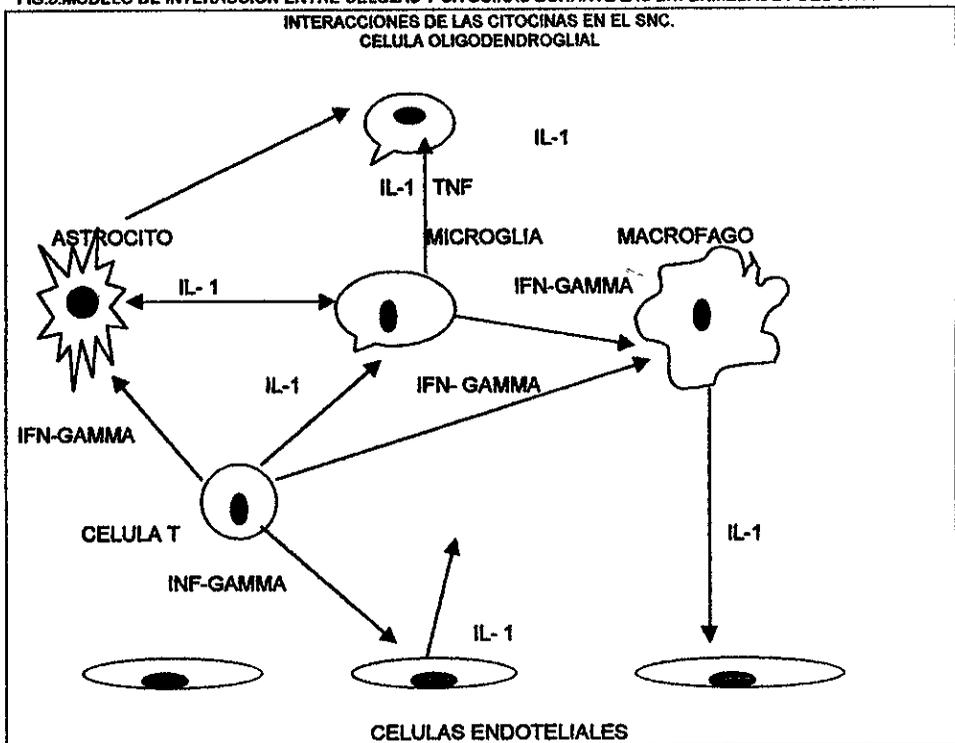
Los interferones originalmente conocidos como citocinas con actividad antiviral, también pueden interactuar con los receptores específicos de numerosas células del organismo e influir de distintas maneras, por ejemplo: Dafny y colaboradores (1984, 1985) reportaron que el IFN alfa, pero no el IFN-gamma, puede alterar la velocidad de disparo neuronal en el hipocampo y el núcleo ventromedial. Estudios de los receptores sugieren un subtipo de IFN (alfa y beta) unido a IFN-gamma, que puede inducir la producción de corticosteroides en células adrenales, el IFN-alfa puede inhibir la producción de testosterona por células de Leyding, posiblemente a través del AMPc, que actúa como un segundo mensajero.<sup>(2, 8, 9, 43)</sup>

### 3.5.3. ESTUDIOS DE LAS CITOCINAS EN EL SNC.

Los estudios *in vivo* sugieren que las citocinas participan en una cascada de eventos patogénicos que se inician por los linfocitos T y se propagan por un gran número de células entre ellas los macrófagos, astrocitos y células de la microglia que se encuentran presentes en el SNC y que producen citocinas, que son moléculas reguladoras que tienen actividad crónica en enfermedades como la esclerosis múltiple (MS), lo cual sugiere que es un proceso inmune activo

donde está presente un agente infeccioso; los mecanismos de la actividad de citocinas en el SNC se han comprobado tanto *in vivo* como *in vitro* empleando técnicas inmunohistoquímicas, anticuerpos monoclonales, cultivos celulares y estudios clínicos en enfermedades del SNC, por lo anterior se ha aprovechado la etiología y el proceso clínico de la enfermedad para emplearla como modelo y así entender los efectos inmunoreguladores de las células del SNC, <sup>(2,9,18,19)</sup> dichos estudios proponen un mecanismo de interacción citocina - célula como se observa en la Fig.9, el antígeno específico activa a las células T y/o macrófagos y así pueden entrar al SNC a través de las células endoteliales, simultáneamente los macrófagos y linfocitos producen endoglucosidasa la cual facilita la penetración por el endotelio de estas células. <sup>(9)</sup>

FIG.9.MODELO DE INTERACCION ENTRE CELULAS Y CITOCINAS DURANTE LAS ENFERMEDADES DEL SNC.



Dentro del espacio perivascular los leucocitos activados secretan citocinas particularmente IFN-gamma e IL-1 que estimulan a los astrocitos y a la microglia para producir factores de crecimiento (IL-1 y TNF) y el IFN-gamma que amplifica la producción de estos factores, el TNF produce cambios en vainas de mielina y muerte a células de la oligodendroglia o daño vascular. <sup>(1,2,8,18,19)</sup>

La IL-1 aumenta la actividad de macrófagos, promueve la actividad citotóxica linfocitaria involucrándose en el catabolismo celular, promueve la actividad de las células T actuando hacia el exterior del SNC o en el cerebro, así los macrófagos activados pueden iniciar eventos que estimulan a las células de la glia endógenas a producir citocinas que afectan y amplifican la respuesta inmune en el cerebro lo que lleva a una consecuencia final de desmielinación a causa de la degeneración tisular y por lo tanto la enfermedad. <sup>(9,15,19)</sup>

### 3.5.3. RESPUESTA DEL SNC A LA INMUNIZACION

#### A. VELOCIDAD DE DISPARO NEURONAL

Los estudios de grabación electrofisiológica dan evidencia de la influencia inmune sobre la velocidad de disparo neuronal, que se ve afectado por la secreción de citocinas dentro de las regiones del hipotálamo. <sup>(20,39)</sup>

Besedovsky (1977) demostró un incremento en la velocidad de disparo neuronal del núcleo ventromedial del hipotálamo, durante el tiempo en el cual la respuesta de anticuerpos es máxima o durante la primera inmunización. <sup>(38)</sup>

Saphier, Ambrasmsky y colaboradores (1987) demostraron un incremento de la velocidad de disparo neuronal en el área hipotalámica preóptica – anterior durante la respuesta inmune máxima, es decir cuando hay mayor producción de citocinas por ejemplo: Durante la respuesta inmune primaria, hay una disminución del disparo neuronal en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, que dura los 3 primeros días siguientes a la inmunización e incrementa al día sexto.

En la respuesta inmune secundaria, la velocidad de disparo neuronal no fue tan alto como en la respuesta primaria, aquí se puede observar la diferencia de secreción de citocinas entre la respuesta inmune primaria y secundaria. <sup>(21,38)</sup>

## **B.METABOLISMO MONOAMINA CENTRAL**

En diversos estudios de medición neuroquímica se muestran nociones de que el SNC puede estar en un estado de monitor inmune (Besedovsky 1988, Carlson D.L. Felten 1987), sugiriendo que una o más citocinas son capaces de comunicarse con los sitios específicos del hipotálamo, sistema límbico y otros órganos que directa o indirectamente inducen cambios específicos en el metabolismo de monoaminas centrales, las cuales son claves para sintetizar los neurotransmisores reguladores de numerosos procesos: viscerales, autónomos, neuroendocrinos y en la actividad eléctrica de neuronas, esto constituye las bases para futuras investigaciones sobre la comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune. <sup>(38)</sup>

Felten estudió la respuesta de monoaminas centrales durante la inmunización usando la microdissección de regiones específicas del hipotálamo y de otros sitios del SNC, ellos encontraron una disminución específica de la norepinefrina en el PVN del hipotálamo pero no en la región preóptica anterior o media en el día 4 siguiente a la inmunización, tiempo durante el cual hay secreción máxima de glucocorticoides, también encontró una disminución de norepinefrina y serotonina en el hipocampo dorsal, un incremento extra de serotonina en el núcleo solitario, durante la fase elevada de la respuesta inmune. <sup>(20,38)</sup>

### **3.6. ENTRADA DE LINFOCITOS T Y RECONOCIMIENTO DE ANTIGENOS EN EL SNC.**

En mamíferos sanos los linfocitos T en el SNC son raros o no se encuentran, ya que existe el "Privilegio Inmunológico", en condiciones normales los mecanismos fisiológicos excluyen la entrada de linfocitos T al SNC con gran eficiencia. <sup>(8,53)</sup>

Cuando ocurre una enfermedad que afecta el SNC la situación se altera dramáticamente, los componentes del sistema inmune aparecen rápidamente y causan inflamación haciendo evidente la respuesta inmune típica contra agentes invasores o de manera infortunada contra los antígenos propios <sup>(4, 18)</sup> TABLA7.

TABLA.7. MECANISMO EFECTOR INMUNOPATAOLÓGICO.		
EFECTOR	BLANCOS POTENCIALES	EFECTOS POSIBLES
ANTICUERPOS Reactivo-Cerebral	Sitios receptor Antígenos de membrana	Bloqueo, estimulación, alteración de receptores Daño mediado por complemento, lisis, modificación del transporte iónico, efecto modulador por productos de cascada de complemento.
COMPLEJOS INMUNES	Antígenos intracelulares Componentes de mielina Vasculatura cerebral Plexus coroide Neuronas	Daño, lisis, modificación de transporte axonal Daño mediado por complemento y lisis Añora la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. Daño mediado por complemento, lisis y efecto de sus productos.
INMUNIDAD CELULAR	Componentes de mielina, neuronas	Daño tisular por linfocitos y/o infiltración monocítica.

Como se mencionó en párrafos anteriores, de los estudios experimentales en modelos animales de enfermedades del SNC (tales como esclerosis múltiple y encefalomielititis viral), se investigaron varios parámetros que son cruciales para determinar la penetración de linfocitos T al SNC, entre ellos se encontraban la etapa de activación de células T y la especificidad antigénica del MHC y el fenotipo de linfocitos T, los experimentos consistieron en:

- A) Inyectar ratas singénicas con cantidades fijas de antígeno por gramo de peso.
- B) Después de algún tiempo sacrificar a cada animal y extraerle el tejido nervioso.

Por medio de técnicas inmunoquímicas se detectó la localización y el modo de entrada de los linfocitos T.

Los resultados llevaron a las siguientes conclusiones:

- 1.- La entrada de linfocitos T al SNC sugiere que las células T activadas tienen la capacidad de penetrar al SNC, en búsqueda de su antígeno y esa capacidad no parece estar relacionada con la especificidad antigénica, fenotipo o restricción del MHC usado por las células o aún por la del huésped, " Sólo se observa la activación como factor decisivo" <sup>(18,53)</sup>.

2.- El mecanismo preciso que gobierna la entrada de linfocitos T es desconocido, pero una observación probable es que durante el proceso de activación estos adquieren nuevas propiedades enzimáticas y de superficie celular que les permiten la distribución por todo el cuerpo de una manera fortuita, por ejemplo: Los linfoblastos pueden entrar rápidamente al SNC y otros órganos a través de la circulación y salen si no encuentran su MHC correcto bajo circunstancias contrarias, es decir, cuando encuentran su MHC puede llegar a producir inflamación o alteraciones morfológicas en el SNC o sea que producen una respuesta inmunológica completa e inflamatoria.<sup>(53)</sup>

3. - El reconocimiento de antígenos en el sistema nervioso requiere de la presentación específica del antígeno por alguna célula accesoria, al parecer se puede tratar de las células perivasculares de la microglia (astrocitos, células endoteliales, oligodendrogliales) , de macrófagos, monocitos y células denticadas, que son los mejores candidatos para jugar el papel de APC en el SNC y en otros tejidos.<sup>(18,21,53)</sup>

Es así como las células de la microglia funcionan como células accesorio y son la entrada de los linfocitos al SNC, cuando al recibir un estímulo suficiente transforman las células de la microglia en APC<sup>(8,18)</sup> TABLA 8.

<b>TABLA 8. MECANISMO DE PENETRACION DE LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA POR FACTORES INMUNES.</b>
- INFILTRACION CELULAR , POR EL PASAJE A TRAVES DE FUERTES UNIONES
- TRANSPORTE DE INMUNOGLOBULINAS (Ig) CRUZANDO EL ENDOTELIO VASCULAR
- CANAL Y TRASPORTE RETROGRADO DE Ig POR NEURONAS QUE PROTEGEN EL EXTERIOR DE LA BARRERA.
- ACCESO DE Ig AL CEREBRO POR VIA CIRCUNVENTRICULAR
- ACCESO DE Ig A SITIOS CEREBRALES POR VIA DE UNA BARRERA DEBIL O INEXISTENTE
- PENETRACION POR DAÑO LEVE O PERMANENTE DE LA BARRERA A CAUSA DE UN TRAUMA
- CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD DE LA BARRERA , RELACIONADOS CON LA EDAD

El estudio referente al inicio de las reacciones inmunológicas en el SNC llevó a la siguiente hipótesis: El evento inicial puede ocurrir por la respuesta inmune mediada por células T, una vez activadas estas, un "examinador" de la entrada corporal en los órganos bien desarrollados como lo es la barrera hemato-encefálica en el SNC permite la entrada de linfoblastos activos que inducen a las células de la familia de la microglia a expresar moléculas del MHC y llegar a convertirse a APC

competentes, si hay suficiente cantidad de linfocitos T y estos se dirigen a reconocer su antígeno específico, causan una reacción inmunológica en el SNC,<sup>(6,18,53)</sup> de otro modo los linfocitos deben salir de manera tranquila y eventual del SNC retomando la etapa descrita como "Privilegio inmunológico", ésta hipótesis parece ser compatible con la información actual.<sup>(2,18,53)</sup>

A continuación, algunas funciones de APC del SNC: 1) Los astrocitos funcionan como APC que dependen del IFN- gamma y pueden expresar moléculas MHC de clase II y producir IL-1 y prostaglandinas, 2) Las células oligodendroglia son elementos de la glia, las cuales son capaces de elaborar moléculas clase II en enfermedades del SNC o en alguna infección viral y así funcionar como APC, 3) Las células endoteliales funcionan como APC en el SNC en enfermedades tales como la esclerosis múltiple.<sup>(18,53)</sup>

### **3.7. ASTROCITO MODULADOR DEL SNC Y DE LA RESPUESTA INMUNE.**

Los astrocitos además de las funciones anteriormente citadas, también aumentan la reacción inmune a través de la producción de IFN, el que a su vez regula la supresión inmune efectiva al nivel de células Th, que sirve para minimizar la activación de linfocitos dentro del SNC.<sup>(18,10)</sup> FIG.10

Durante una infección en el SNC los astrocitos incrementan la producción de IFN el cual aumenta la expresión de antígenos MHC clase I en la superficie de subpoblaciones de astrocitos, para que de este modo se reconozca y destruya al antígeno por medio de los linfocitos T citotóxicos que se infiltraron en el SNC.<sup>(18,19,53)</sup>

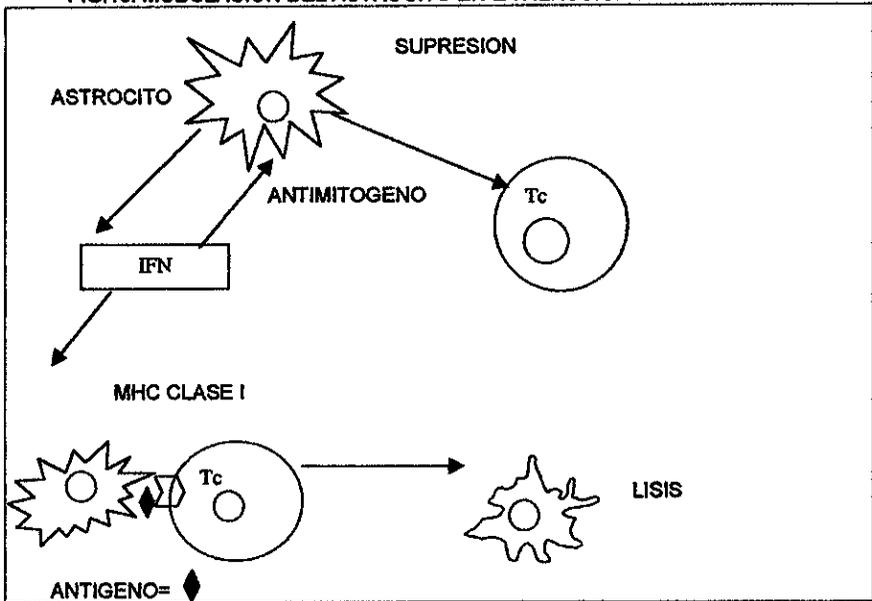
La inmunosupresión de los astrocitos y de la capacidad mediadora de las neuronas (para resistir la acción lítica de las células T citotóxicas) contribuyen a establecer el estado de "Privilegio Inmunológico" en el SNC.<sup>(6)</sup>

El Interferón además de sus propiedades ya citadas en el punto 3.5.1 también participa con otras funciones en el cerebro. Las células del cerebro puede producir altos niveles de IFN en respuesta a un virus o a polirribonucleótidos, por lo que ahora se investiga si los astrocitos o neuronas del SNC pueden producirlo en respuesta a un estímulo, por ejemplo utilizando cultivos

celulares de neuronas y astrocitos los cuales se expusieron a un régimen superinducido para IFN y observando sus cambios por medio de la técnica de inmunohistoquímica, se llegó a la siguiente conclusión:

La actividad y los niveles del IFN producido por los astrocitos permanece constantes pero no sucede lo mismo en las neuronas donde varía, el IFN producido por los astrocitos en su cinética de inducción y en sus propiedades es similar a los interferones alfa y beta, pero no en relación al IFN gamma. <sup>(18, 19)</sup>

FIG.10. MODULACION DEL ASTROCITO EN LA REACCION INMUNE.



## **CAPITULO IV**

### **SISTEMA INMUNE Y ENDOCRINO. (ENDOCRINOINMUNOLOGIA)**

#### **4.1. GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO.**

En el hombre y animales superiores, las hormonas son secretadas por glándulas especializadas o por los tejidos, las que a su vez regulan actividades y contribuyen al control de reacciones metabólicas del organismo. <sup>(69, 80)</sup>

Una hormona es una sustancia producida en una parte del organismo y que llevada por la sangre a otra región, donde estimula uno o varios tejidos alterando su actividad. Las hormonas tienen receptores específicos en la superficie de las células blanco, estas funcionan mediante un mecanismo de retroalimentación, además desempeñan acciones específicas múltiples, algunas se secretan en forma de prohormonas y luego son activadas. La regulación de la secreción hormonal se realiza mediante estimulación del sistema nervioso. <sup>(90)</sup>

Las hormonas tienen diferentes funciones y pertenecen a 3 grupos de compuestos: Esteroides, polipéptidos y derivados de aminoácidos, más detalles en la tabla 9.

#### **4.2. REGULACION ENDOCRINA EN COORDINACION CON EL SNC Y LA RESPUESTA INMUNOLOGICA (NEUROENDOCRINOINMUNOLOGIA)**

El cerebro es el sitio de control y regulación de todas las funciones de los sistemas y estructuras del cuerpo humano, este se encarga de la adaptación del organismo con el medio ambiente, además la función coordinada del sistema nervioso con el sistema endocrino desempeña funciones importantes con relación al metabolismo y a la generación de energía, que a su vez, por la aproximación con el sistema sanguíneo periférico hace posible las ordenes que parten de las glándulas endocrinas. <sup>(30, 35, 82, 94)</sup>

Las conexiones entre el sistema nervioso y endocrino se producen de diversas maneras y a distintos niveles, una de ellas es la encrucijada que forman el "diencefalo" y la hipófisis (pituitaria) originando con esto un cerebro endocrino que recibe estímulos desde la zona adrenocortical.

TABLA 9. HORMONAS SECRETADAS POR LAS PRINCIPALES GLANDULAS ENDOCRINAS Y SUS EFECTOS EN EL ORGANISMO HUMANO

GLANDULAS ENDOCRINAS	SITIO DE FORMACION	HORMONAS SECRETADAS Y NATURALEZA QUIMICA	FUNCION
	ADENO HIPOFISIS (L. ANTERIOR)	GH PEPTIDO	CONTROLA EL CRECIMIENTO DE LOS HUESOS Y DEL CUERPO
GLANDULA HIPOFISIS		TSH PEPTIDO	ESTIMULA LA FORMACION DE HORMONAS DE LA TIROIDES Y EL CRECIMIENTO DE LA GLANDULA
		ACTH PEPTIDO	ESTIMULA LA FORMACION DE HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL
	LOBULO MEDIO	INTERMEDINA	DESCONOCIDA
	NEUROHIPOFISEAREAS (L. POSTERIOR)	VASOPRESINA OCITOCINA ETC. PEPTIDO	CONTROLA EL METABOLISMO DEL AGUA, PRESION SANGUINEA LA FUNCION DEL RIÑON LA ACCION DE MUSCULOS LISOS
	PARATIROIDES	PARATIROIDEA PEPTIDO	CONTROLA EL METABOLISMO DEL Ca y P.
	TIROIDES	TIRONINA ANDACIDP	INCREMENTA LA ACTIVIDAD CELULAR
	TIMO	TIMULINAS	SE RELACIONA CON LA FORMACION DE ANTICUERPOS Y LA RESPUESTA INMUNE
	CORTEZA SUPRARRENAL	CORTICOSTERONA HIDROCORTISONA GLUCOCORTICOIDES ESTEROIDES	ESTIMULA LA FORMACION DE CARBOHIDRATOS E INTERVIENE EN LA RESP. INFLAMATORIA
G. SUPRARRENAL		ALDOSTERONA ESTEROIDES	REGULA EL EQUILIBRIO SALINO E INTERCAMBIO IONICO
	MEDULA SUPRARRENAL	ADRENALINA AMINAS FENOLICAS	CONTROLA LA REACCION DE ALARMA, PRESION SANGUINEA, ACELERA LOS LATIDOS DEL CORAZON Y OTROS PROCESOS
DEL DENO	H. GASTROINTESTINALES	SECRETINA GASTRINA ETC PEPTIDO	ESTIMULAN LA SECRECION DE JUGOS QUE INTERVIENEN EN LA DIGESTION DE ENZIMAS ETC.
		GLUCAGON PEPTIDO	AUMENTA LA GLUCOGENOLISIS HEPATICA
GONADAS	OVARIOS	ESTROGENO ESTEROIDES	CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS DE LA MUJER, EFECTO DE ANABOLISMO PROTEINICO
	TESTICULOS	TESTOSTERONA ESTEROIDES	C. SEXUALES EN EL VARON

Las citocinas sintetizadas dentro de órganos endocrinos tienen un papel importante en el tejido regulador local actuando en el hipotálamo, se involucran en el control neuroendocrino de las funciones de la pituitaria anterior, su importancia clínica es en la inflamación. FIG.11. <sup>(9,14,43,44)</sup>



Los procesos inmunoreguladores toman lugar en un microambiente neuroendocrino creado por los siguientes componentes : (1) Las células linfoides T y B activadas o no, durante su etapa de diferenciación y maduración por antígenos, haptenos y mitógenos. (2) Las células no linfoides tal como: Macrófagos, células epiteliales, células dendríticas, que interactúan con linfocitos y otras células del microambiente. (3) Las células visitantes linfoides y no linfoides, las cuales entran al microambiente desde otra parte e influyen en el desarrollo, mantenimiento y función de la red inmune. (4) Las neuronas colinérgicas, adrenérgicas, opioidérgicas, serotogénicas, intervienen por medio de la actividad neurohormonal. (5) Las hormonas liberadas por las glándulas endocrinas hacia sitios remotos, entran al ambiente inmune vía sanguínea e influyen en el proceso de reconocimiento. (6) Las sustancias biológicas activas como: Linfocinas, monocinas e inmunoglobulinas, producidas por células linfoides *in situ* u en otra parte. (7) Los neurotransmisores (Aminoácidos, nucleótidos, epinefrina, norepinefrina, dopamina, serotonina, histamina) y los péptidos ampliamente distribuidos (SP, VIP, neuroleucina, oxitocina, etc.). (8) Los receptores membranosos e intracelulares, las moléculas de intercambio a diferentes niveles de estructura, funcionamiento y mantenimiento del microambiente en un circuito. (9) Iones (Na, K, Ca y Mg) para mantener la integración de la membrana celular, transmisión de información y que tienen gran impacto en las acciones relevantes de la estimulación e inhibición inmune.<sup>(2,6,8,15)</sup> (10) Los campos eléctrico, magnético y electromagnético, creado por las diferentes concentraciones iónicas y por las moléculas con carga en varias partes del microambiente. (11) La alta actividad nerviosa (mente-alma) influye en el microambiente, a través de la relación estrés, emoción, agresividad y comportamiento que afecta la constitución y la acción del sistema inmune.<sup>(2,6,8,9)</sup>

De manera interesante algunas linfocinas y hormonas peptídicas se relacionan estructuralmente y pueden ejercer funciones similares en sus células blanco a través de sus receptores específicos.<sup>(2)</sup>

Las interacciones entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunológico ocurren por medio de las secreciones celulares, de tal forma que las señales inmunológicas (linfocinas) pueden afectar directamente al sistema neuroendocrino por medio de receptores y ocasionar la liberación de hormonas (neurotransmisores y factor de crecimiento). <sup>(1,2,15,37)</sup>

Estas hormonas ejercen influencia directa en la respuesta inmunológica a través de receptores localizados en las células inmunocompetentes, los linfocitos T y B, que una vez activadas producen mayor liberación de linfocinas estableciendo una comunicación bidireccional <sup>(5,15,36)</sup>

#### **4.3. PARTICIPACION DE RECEPTORES HORMONALES EN EL SISTEMA INMUNOLOGICO.**

La acción de las hormonas sobre los tejidos o células blanco es a través de receptores que se localizan en diversas zonas o regiones celulares dependiendo de la función hormonal y de las necesidades fisiológicas celulares, por ejemplo: Los receptores para las hormonas polipeptídicas y las catecolaminas, se localizan en la membrana plasmática; mientras que para los esteroides y las hormonas tímicas en citoplasma y/o núcleo; para la gonadotropina y hormonas tiroideas en la mitocondria, para la insulina en el núcleo y para las hormonas hipofisarias en la superficie de células inmunocompetentes. <sup>(99,94)</sup>

Por consiguiente, al parecer la participación del sistema neuroendocrino es un factor para tomarse en cuenta en la respuesta inmunológica. <sup>(4,9)</sup>

Los receptores para hormonas y neuropéptidos que se encuentran en las células del sistema inmune, sugieren que el sistema neuroendocrino modula gran número de parámetros inmunes que actúan por medio del camino intracelular activando la unión receptor- ligando. <sup>(16,44)</sup> **TABLA. 10**

Los estudios farmacológicos definen la existencia de los receptores para hormonas y neuropéptidos en células del sistema inmune, pero aún no determinan el perfil bioquímico ni al segundo mensajero de la activación del receptor. <sup>(16,39,44)</sup>

TABLA.10. LAS HORMONAS Y SUS RECEPTORES EN CELULAS INMUNES		
HORMONA O NEUROPEPTIDO	PRESENCIA DE RECEPTOR	EFEECTO INMUNOMODULADOR
Corticotropina	+	Disminuye la producción de anticuerpos, aumenta la diferenciación de células B, supresión de la producción de IFN-gamma, deprime la actividad tumoricida de macrófagos
Endorfinas y Enkefalinas	+	Aumentan la proliferación de células T, aumenta la actividad de células NK, producción de linfocinas y generación de linfocitos Tc, disminuye la producción de anticuerpos
Sustancia P	+	Induce degranulación de células mastoides, incrementa fagocitosis de macrófagos, aumenta la síntesis de IgA
Hormona de crecimiento	+	Afecta el reino de eventos dependientes del timo

Hay propiedades fisicoquímicas que comparten los receptores de células inmunes con los receptores que se encuentran en los tejidos del sistema neuroendocrino, por lo que la presencia de hormonas o neuropéptidos serán capaces de afectar las funciones de las células inmunes, por ejemplo: La SP y la somatostatina repercuten en la síntesis de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos esplénicos, la hormona luteinizante disminuye la actividad de células NK, la hormona de crecimiento aumenta la superposición de la concentración de aniones en macrófagos y los péptidos opioides endógenos afectan numerosas funciones inmunes. <sup>(16,39,44)</sup>

#### A. PRODUCCION DE HORMONAS POR EL TIMO.

Desde 1900 se conoce que la glándula timo tiene funciones como órgano endocrino (Sajous.1903), varios péptidos tímicos pueden modular a los linfocitos directamente y/o mediante efectos en el sistema inmune, vía hormonal o por el camino neuronal, por ejemplo: La Fracción 5 Timosín (TF 5), un extracto parcialmente purificado a partir del timo bovino, contiene también Timosina alfa-1 y Timosina beta-4, que ejercen una variedad de efectos inmunoestimulantes como los siguientes: (1) Inducción de linfopoyesis, (2) Estimulación de la maduración de células T, (3) Restablecimiento de la reactividad completa de células T en ratones timectomizados, (4) Aumento de la respuesta a mitógenos *in vitro*, (5) La reactividad y producción de anticuerpos, (6) Incremento en la producción de linfocinas tales como: Factor de crecimiento de células T y factor de inhibición de la migración de linfocitos. <sup>(30,36,44,54)</sup>

Estos datos apoyan fuertemente la existencia del Eje Timo-Pituitaria-Adrenal, modulado por la timosina alfa-1 y del Eje Timo-Pituitaria – Gonadal modulado por la timosina beta ~ 4, lo anterior fue concluido mediante experimentos donde se inyectaron estos péptidos tímicos y se registraron sus consecuencias hormonales e inmunes. <sup>(44,54)</sup>

#### B. INFLAMACION ACTIVADA - INDUCIDA POR LA PITUITARIA Y LA GLANDULA ADRENAL.

El sistema inmune y neuroendocrino, tienen una "Comunicación Bidireccional", que se hace evidente por el incremento en la secreción de hormonas por parte de las glándula pituitaria y adrenal, en el período que sigue a la inflamación o infección. FIG.12 <sup>(4, 9,36)</sup>

La IL-1, IL-6 y presumiblemente el IFN- alfa, estimulan directamente la síntesis y secreción de la hormona liberadora de corticotropina y vasopresina a nivel del hipotálamo. FIG. 12.

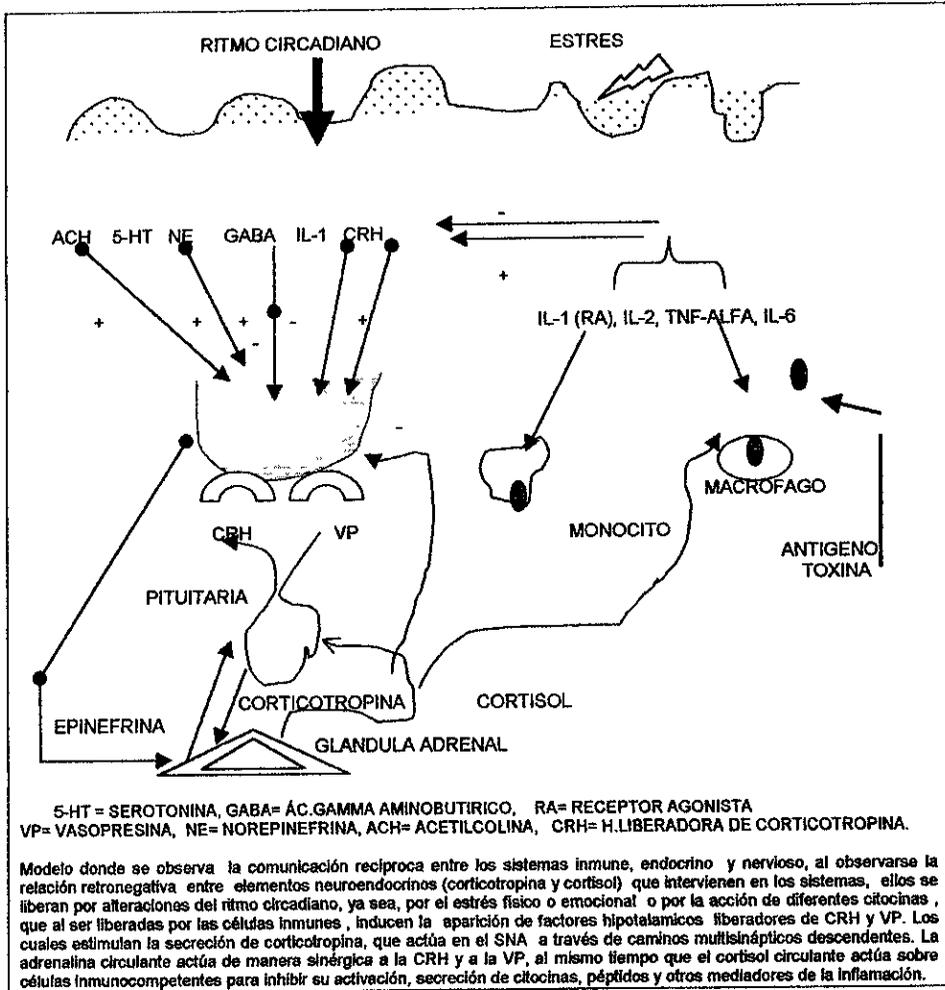
La activación del eje HPA, reduce la intensidad de la respuesta inmune, por las acciones del cortisol y de otros glucocorticoides que influyen en la supresión de la liberación de: IFN-alfa, factor estimulante de la colonia granulocito/ monocito, interleucinas -1,-2,-3,-6, TNF y de mediadores de la inflamación (Eicosanoides , bradiquininas , serotonina, histamina ,colagenasa y elastasa) . <sup>(2,9)</sup>

Las glándulas pituitaria y adrenal pueden estar involucradas en la respuesta inmune en la supresión y modulación de la respuesta inflamatoria hacia organismos invasores; así como para prevenir la respuesta inmune exagerada, con importancia clínica para los pacientes que presentan artritis reumatoide, osteoartritis y en enfermedades psiquiátricas como la depresión y fatiga. <sup>(2,8,79)</sup>

Las células del sistema inmune pueden ser capaces de producir hormonas directamente que modulan la inmunidad, para poder responder a las influencias hormonales que ocurren vía los canales clásicos neuroendocrinos, como se observó durante la infección vírica, donde los leucocitos producen POMC. <sup>(14,21,28,39)</sup>

Por lo tanto, los leucocitos producen numerosas hormonas y neuropéptidos, ya sea, constitutivamente o por inducción, lo cual demuestra la importancia de las interacciones en los procesos patofisiológicos de diferentes enfermedades. <sup>(39)</sup>

FIG. 12. INTERACCIONES ENTRE EL SISTEMA HIPOTALAMICO Y LA PITUITARIA \_QUE REGULAN LA SECRECION ADRENOCORTICAL Y QUE GUARDAN RELACION CON LAS CELULAS INMUNOCOMPETENTES PERIFERICAS.



#### 4.3.1.INDUCCION DE PEPTIDOS DERIVADOS DE LA PROOPIOMELANOCORTICOTROPINA (POMC) POR LA HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA (CRH).

Los péptidos como el POMC, son producidos no solamente por la glándula pituitaria, si no también por células del sistema inmune, pero aún no se conoce si la influencia es autócrina o paracrina, en el sistema inmune *in vivo*.<sup>(57,75)</sup>

Los linfocitos contienen RNAm para sintetizar POMC, precursor que codifica para endorfina, alfa-melanocitos y principalmente para la hormona estimulante de corticotropina, que es inmunoreactiva y que puede producir glucocorticoides, que tienen un papel importante en la regulación de la inflamación. Los linfocitos también contiene RNAm para codificar a la hormona de crecimiento y a la prolactina, por lo que se dice que las células inmunes secretan tales hormonas.<sup>(2, 15,36)</sup>

La adrenocorticotropina, la beta - endorfina y los derivados del POMC, son péptidos de la pituitaria que pueden ser producidos por los linfocitos activados y por ciertos macrófagos.<sup>(4,46,57)</sup>

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), principalmente sintetizada en el núcleo paraventricular del hipotálamo, cuenta con capacidad inmunoreactiva y se puede detectar en la placenta, intestino, timo y tracto reproductivo<sup>(58)</sup>. El CRH puede inducir a los linfocitos humanos para producir beta – endorfinas y péptidos derivados del POMC, después de una estimulación *in vitro* con CRH, ocasionando probablemente la producción y secreción de citocinas como la IL-1. Cabe señalar que en animales con hipofisectomía los leucocitos secretan ACTH en cantidad suficiente para estimular la producción de los glucocorticoides, dependientes de la corteza adrenal los linfocitos estimulados con CRH y AVP, sintetizan ACTH.<sup>(26, 46,56, 57)</sup>

Los receptores para CRH en los macrófagos del bazo muestran gran similitud, respecto a sus características estructurales y farmacológicas, con los receptores CRH de la pituitaria, cerebro y tejido placental.<sup>(59)</sup> Los leucocitos mononucleares poseen receptores de alta y baja afinidad para ACTH y endorfinas, el primero se ocupa constantemente por la beta-endorfina circulante de la pituitaria y el segundo enlaza a la endorfina secretada por los linfocitos, después de ser activados por el antígeno o IL-1; pero aún este mecanismo requiere de mayor elucidación.<sup>(23, 26, 57)</sup>

El ACTH y las endorfinas son capaces de modular la respuesta de anticuerpos en los linfocitos; así como también modulan la respuesta inmune por interferencia con la expresión de receptores celulares CD2 y CD3, mediante cambios conformacionales. <sup>(26,57)</sup>

Las endorfinas tienen efectos inmunomoduladores en: La actividad proliferativa, actividad de células NK, síntesis de anticuerpos, producción de IFN-gamma y probablemente la actividad quimiotáctica. <sup>(26,58)</sup>

#### 4.4. NEUROHORMONAS (HORMONAS NEUROPEPTIDOS) Y PRODUCTOS LINFOCITARIOS.

##### CAMINO BIDIRECCIONAL ENTRE EL SISTEMA INMUNE Y NEUROENDOCRINO,

##### I. PRODUCCION DE NEUROHORMONAS POR CELULAS DEL SISTEMA INMUNE

##### A. CORTICOTROPINA Y ENDORFINAS. (TABLA 11)

Blalock (1981,1985,1989), encontró moléculas antigénicas que son estructural y funcionalmente similares a las endorfinas alfa, beta y gamma pero que son producidas por leucocitos que fueron tratados con LPS o virus del Newcastle. Posteriormente otros investigadores confirmaron estas observaciones y encontraron RNAm para POMC en leucocitos como ya se menciono anteriormente.

TABLA 11. NEUROPEPTIDOS Y SUS VARIANTES DERIVADOS DE CELULAS INMUNOLOGICAS			
MEDIDORES IDENTIFICADOS	CELULAS DE ORIGEN	FORMA SIMILAR	FORMA VARIANTE
ACTH	Linfocitos Monocitos	+	---
CRF	Linfocitos	+	---
Gonadotropina Coriónica	Linfocitos	+	---
Beta-Endorfinas	Linfocitos	+	---
Enkefalina	Monocitos Linfocitos T	+	---
Sustancia P	CLL,Th,Mastoides, Macrófagos Mastoides, Monocitos	+	---
Somatostatina	Equinótilos		
VIP	Monocitos, RBL Eosinófilos Leucocitos	+/- +	+
CLL. Leucemia Linfocítica	RBL. Leucemia Basófila de rats	Medio Presente. +	

Blalock también reportó que los leucocitos producen ACTH que es capaz de propiciar la respuesta de corticosteroides en animales hipofisectomizados, inyectados por virus, aunque para otros es confusa. <sup>(30,39,45)</sup>

Bemton y colaboradores usaron pruebas de DNAC en estudios de linfocitos híbridos sugiriendo que pueden producir un péptido relacionado a la prolactina y lo mismo ocurrió para otras hormonas o neuropéptidos.

#### B. TIROTROPINA (TSH).

Blalock reportó que cultivos de linfocitos humanos estimulados con enterotóxina estafilococcica A (SEA), o con células alogénicas, o con gonadotropina coriónica producen TSH inmunoreactiva. También se reporta que los leucocitos poseen RNAm para la cadena beta de TSH.<sup>(39,96)</sup>

Desde las perspectivas inmunológicas la TSH puede servir como regulador endógeno de la respuesta inmune, esta es reactivadora de la producción de anticuerpos *in vitro*.<sup>(39)</sup>

Se ha observado que los leucocitos sensibilizados hacia CRH, sintetizan y secretan TSH, de una manera similar a la TSH de la pituitaria anterior, clínicamente la producción de TSH por inmunocitos puede ser usada como diagnóstico en la disfunción del Eje Hipotálamo-Pituitaria-Tiroideo.<sup>(14,15)</sup>

En individuos con daño en la respuesta de TSH, se ha observado que también existe daño en las células del sistema inmune, esto abre nuevos caminos de diagnóstico y tratamiento a desordenes psiquiátricos y neuroendócrinos.<sup>(14,15,30)</sup>

#### C.GONADOTROPINA CORIONICA (Gc)

Los linfocitos estimulados con mitógenos y la MRL pueden resultar en la producción de novo de una Gc inmunoreactiva, que es similar antigenica y bioquímicamente a la Gc de la pituitaria y tiene acción estimulante sobre las células de Leyding y síntesis de testosterona.

Se ha observado que la implantación y desarrollo del feto depende de los niveles adecuados de Gc, pero esta al verse afectada por diversos factores puede alterar la esteroidogénesis, uno de esos factores puede ser algún mitógeno como la Con- A, lo anterior se encuentra apoyado con estudios realizados en células granulosas de rata, en donde se ha observado que factores desconocidos

secretados por los linfocitos estimulados con mitógeno (Con A) afectan la esteroidogénesis en las células granulosa de rata. <sup>(86, 39)</sup>

#### D. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) .

Las células del sistema inmune sintetizan una molécula con características similares a la GH de la pituitaria tanto en términos de bioactividad, antigenicidad y peso molecular, esto se relaciona con la presencia de RNAm para GH en los leucocitos, también se demostraron receptores para GH en leucocitos mediante estudios con GH radiomarcada. Por lo tanto se observa que la GH es un importante mediador de la función inmune tanto en condiciones normales como de inflamación <sup>(39,55)</sup>

#### E. OTRAS NEUROHORMONAS

Diversos trabajos sugieren que los inmunocitos producen varias neurohormonas debido a que tienen RNAm para cada una de ellas, por ejemplo: Para la prolactina, pro-enkefalina, pre-procalcitonina (para SP) y tiroxina. <sup>(39,54)</sup>

Cabe mencionar que estas neurohormonas son autólogas e inmunoregulatorias y se encuentran involucradas con la capacidad sensorial y a su vez estimula cambios en el sistema neuroendocrino, en el sistema nervioso periférico y central. <sup>(39)</sup>

Los neuropeptidos que se aíslan a partir de los inmunocitos incluyen: VIP, GH, SP, oxitocina, neurofina y tiroxina (excepto para enkefalina, ya que, no se sabe si se sintetiza por inmunocitos o si se adquiere pasivamente). TABLA.12 <sup>(39, 43,44,47)</sup>

#### F. EL PAPEL DE LAS CITOCINAS EN EL SISTEMA NEUROENDOCRINO.

Besedovsky y colaboradores (1975,1981,1985) demostraron que los niveles sanguíneos de glucocorticoides se incrementan durante el tiempo de la respuesta inmune máxima hacia diversos antígenos, además el hecho de que los glucocorticoides sean inmunosupresores se explica por la competencia antigénica. <sup>(9)</sup>

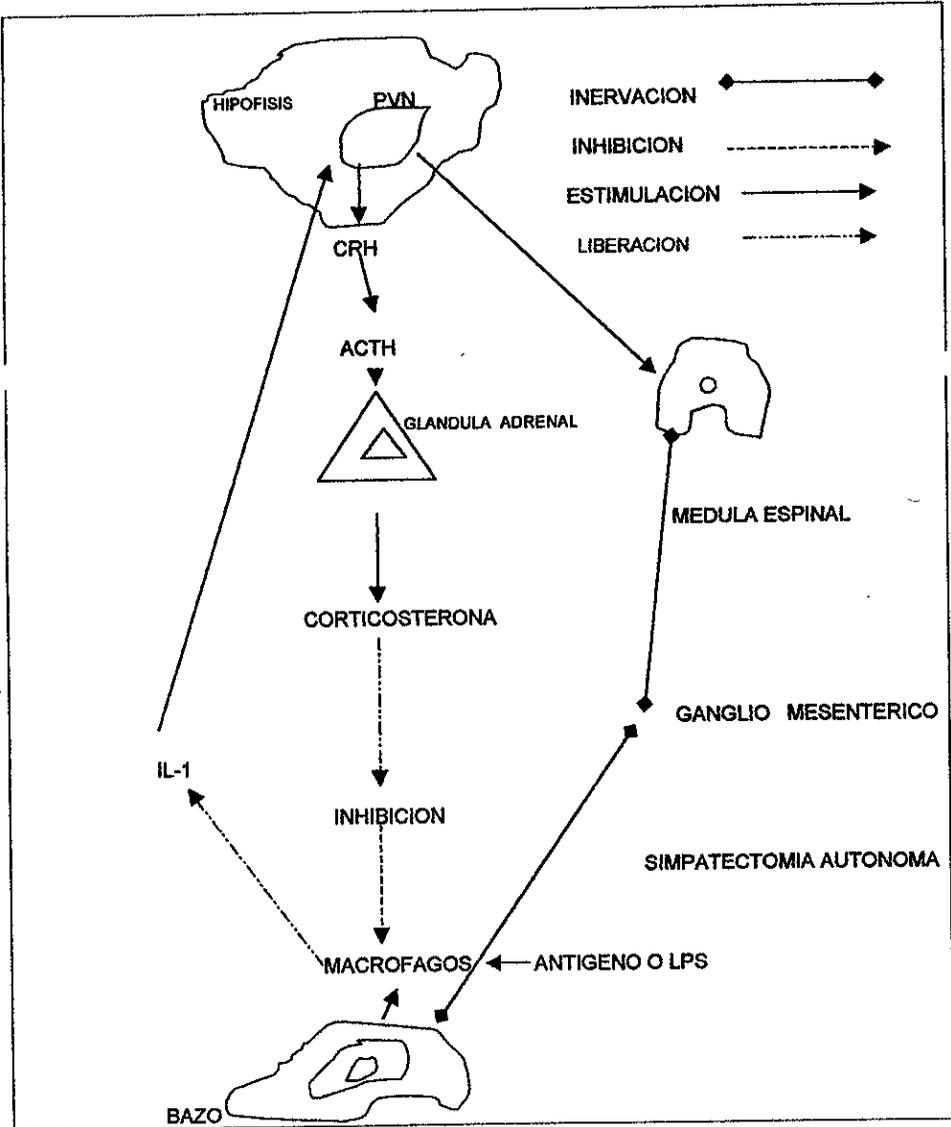
TABLA.12 HORMONAS Y NEUROPEPTIDOS ENCONTRADOS EN CELULAS INMUNOCOMPETENTES.		
HORMONA	ORIGEN	COMENTARIOS
Corticotropina	Linfocitos B	Estimulación por CRH, inhibida por cortisol
Hormona de crecimiento	Linfocitos T	Estimulados por la GH.
Tirotrófica	Células T	Estimulados por la TRH, inhibida por la somatostatina
Prolactina	Células mononucleares	
Gonadotropina coriónica	Células T	
Encefalina	Linfocitos B	
VIP	Leucocitos Mononucleares Células Mastoides	
Somatostatina	Leucocitos Mononucleares Células Mastoides y Leucocitos PMN	
Vasopresina	Timo	
Oxitocina	Timo	
Neurofilina	Timo	

Las investigaciones demuestran que las citocinas presentes en el sobrenadante de linfocitos estimulados mediante la Con A o aloantígenos, pueden elevar los niveles de glucocorticoides y ACTH, lo cual es atribuido tanto al factor de incremento de los glucocorticoides (GIF) derivado de los linfocitos como a la IL-1. TABLA 13. <sup>(8,43,44)</sup>

TABLA.13. EFECTOS DE LAS CITOCINAS EN LA RED NEUROENDOCRINA	
CITOCINA	EFECTOS.
<b>HIPOTALAMO</b> Endotoxina E. Coli	Inhibe la síntesis de TRH; estimula la secreción de somatostatina (inhibe la secreción de TSH).
Interleucina-1 Glucocorticoides	Inhibe la secreción en exceso de TRH.
TNF- $\alpha$ <b>PITUITARIA ANTERIOR</b>	Baja el contenido hipotalámico de RNA de TRH.
Endotoxina E.Coli	Estimula la producción de IL-1 (por células tirotrópicas, estimula la secreción de IL-6 por células folículoestimulantes).
TNF- $\alpha$	Reduce glicosilación de tirotrófica, decrece la potencia biológica.
<b>GLANDULA TIROIDES</b> IL-1	Disminuye el canal de yodo, acumulación de AMPc, síntesis de tiroglobulina y secreción, expresión del gen peroxidasa, estimula crecimiento.
TNF- $\alpha$	Inhibe el canal de yodo y la respuesta a la tirotrófica
IFN-gamma	Incrementa la expresión de HLA clase I y estimula al canal de yodo, acumulación de AMPc, reduce los niveles tiroideos de peroxidasa, bloquea la estimulación de triiodotironina, inhibe el crecimiento.

Es importante hacer notar que los astrocitos *in vitro* y la microglia *in vivo*, también pueden producir IL-1 y ambos tipos de células se encuentran en una posición anatómica favorable, para poder modular la secreción hipotalámica de CRH, ya que la IL-1 estimula la liberación de CRH a partir del hipotálamo hacia la circulación portal hipofiseal lo cual provoca la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior. <sup>(9,43,44)</sup> FIG. 13.

**FIG.13. UN MODELO DE LA INTERACCION ENTRE EL SNC Y EL SISTEMA INMUNE MEDIADO POR IL-1**  
 Este modelo evidencia la capacidad de la IL-1 para inducir la corticosterona y la respuesta inmune plexica; así como también da a conocer los caminos reguladores por medios de los cuales se estimulan a los macrófagos, lo cual ocurre a través de la vía adrenocortical - ACTH y por la inervación simpática autónoma del bazo.



Además en concentraciones fisiológicas la IL-1 beta, puede estimular la liberación de otras hormonas como: TSH, GH y LH; mientras que en respuesta a IL-1 exógena se inhibe en la secreción de prolactina y estimula la liberación de ACTH por parte de la pituitaria. <sup>(9,43,45)</sup>

Lo anterior tiene repercusión en la estimulación de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, ya que ambos juegan un papel importante en la modulación inmune ocasionando inflamación <sup>(9,43,45)</sup>

También se observa que la IL-1 puede provocar fiebre probablemente por estimular al hipotálamo a producir prostaglandinas (Dinarello.1986) e inducir el sueño ondulante lento. La IL-1 puede inhibir la unión de algún ligando opioide hacia sus receptores específicos. <sup>(9,43)</sup>

Breder y Dinarello en 1988 reportaron la presencia de IL-1 en neuronas inmunoreactivas del hipotálamo, que tienen proyección de fibras hasta numerosos sitios hipotalámicos y algunos no hipotalámicos (regiones autónomas). También se observó que la administración periférica de IL-1 induce como ya se mencionó la liberación de PGE<sup>2</sup>, la cual a su vez estimula la síntesis de IL-1 en el sistema nervioso central. <sup>(4,9)</sup>

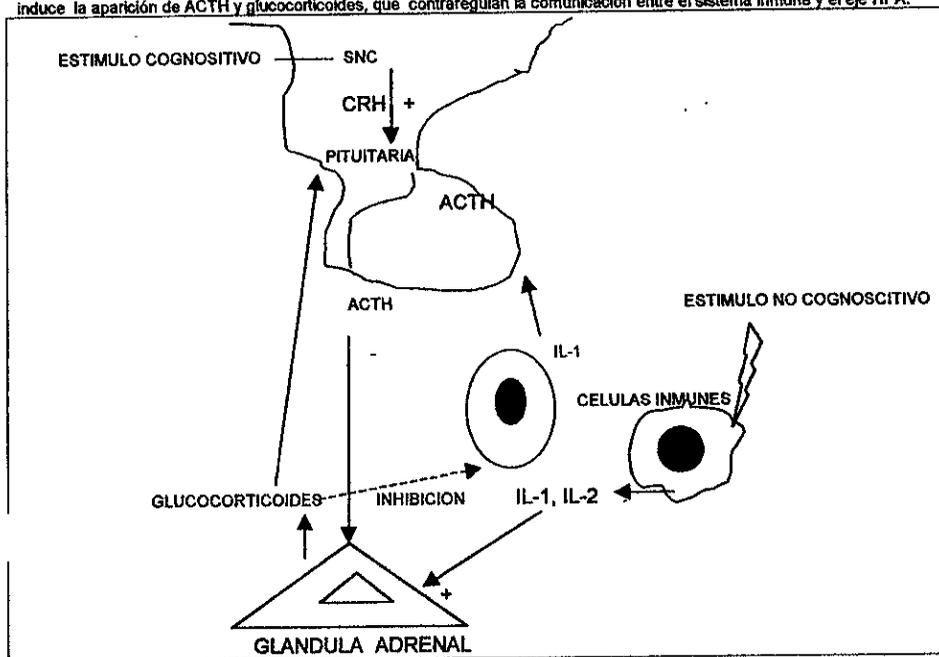
Estos resultados sugieren que los linfocitos activados por antígenos producen citocinas que inducen alteraciones en el SNC. Los sitios más importantes de tales cambios fueron encontrados en el hipotálamo y en las estructuras límbicas (hipocampo y cerebro medio). <sup>(16,21,38)</sup>

Sapher's reportó la presencia de TNF neuronal inmunoreactivo en el SNC, Schultzberg en 1987, observó que la IL-1 esta probablemente localizada en las neuronas noradrenergicas simpáticas. La IL-2 es una citocina producida principalmente por las células Th y que parece ejercer efectos en las células neuroendocrinas y neuronas, también estimula la producción de ACTH a partir de células de la pituitaria. FIG.14 <sup>(9,43)</sup>

En ensayos clínicos, la administración de IL-2 en humanos afecta los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol, sugiriendo que afecta el Eje Hipotálamo- Pituitaria-Adrenal; *in vivo* en humanos, que recibieron terapia con IL-2, muestran efectos colaterales que insinúan alguna acción central que incluye: Fiebre, hipotensión y síntomas neuropsiquiátricos. <sup>(2,9)</sup> La terapia con IL-2

recombinante, incrementa la actividad de la Linfocina Celular Agresora (LAK), en pacientes con cáncer, lo que ocasiona una profunda alteración mental.<sup>(34)</sup>

**FIG.14. MODELO DEL SISTEMA INMUNE.** Blalock propuso que el sistema inmune se considera un órgano sensorial capaz de reconocer un estímulo no cognoscitivo (virus, bacteria, tumor), mientras que el SNC reconoce de manera clásica al estímulo cognoscitivo (Físico, emocional, químico), estos 2 sistemas en conjunto con el endocrino interactúan a través de las citocinas y hormonas. En este circuito la rama aferente está representada por el sistema inmune que estimula al eje HPA por medio de la liberación de linfocinas. La rama eferente es representada por la activación de CRH, la cual induce la aparición de ACTH y glucocorticoides, que contrarregulan la comunicación entre el sistema inmune y el eje HPA.



#### 4.5 HORMONAS GONADALES Y SU FUNCION INMUNE.

Las hormonas gonadales generalmente relacionadas con la reproducción también influyen en el sistema inmune a través de un eje timo - hipotálamo - pituitaria y gonadal;<sup>(8,17,44)</sup> se estudian ahora las diferencias sexuales que se encuentran relacionadas con varios parámetros inmunes, por ejemplo: Existen diferencias en la morfología celular de la médula ósea, en los niveles de inmunoglobulinas, en la competencia humoral, en los niveles de complemento, en las alteraciones

de la inmunidad celular y en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, inmunológicas y cáncer.

(1,43, 58,84,92)

Hay estudios que evidencian que la mujer es más propensa a desarrollar enfermedades autoinmunes, por ejemplo: Lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide, etc. Durante el embarazo hay modificaciones en la respuesta inmune por la influencia de las hormonas gonadales que evitan el rechazo materno fetal.<sup>(39,66)</sup>

La acción compleja de las hormonas sexuales se observa por sus efectos en: Células epiteliales del sistema reticuloendotelial, hipotálamo y neuronas; las cuales afectan indirectamente al sistema inmune. Los esteroides sexuales también tienen la capacidad para influenciar la respuesta inmune en adultos y son importantes durante la maduración del sistema inmune en la vida fetal.<sup>(1,58,66)</sup>

También se muestra que las hormonas gonadales pueden causar involución del timo a causa de la presencia de receptores adrenérgicos en la porción epitelial del timo. Los estrógenos y andrógenos pueden tener acción directa en los linfocitos mediante sus receptores y por los marcadores (CD4 Y CD8), afectando de esta manera la respuesta inmune.<sup>(1,2,39,58,64)</sup>

#### A. ESTROGENOS

En estudios con animales de experimentación, los estrógenos funcionan como inmunoestimuladores en las hembras, pero no, en los machos. Cuando los niveles son elevados, actúan como inmunoinhibidores en ambos sexos.<sup>(2)</sup>

Los efectos supresores de los estrógenos se ejercen directamente sobre los linfocitos a través de sus receptores específicos o indirectamente inhibiendo su producción en el timo. Afectando la vigilancia inmune contra el cáncer, la respuesta inmune de rechazo a trasplante y la hipersensibilidad de tipo tardío. El efecto inmunoestimulador se refleja por el incremento en la síntesis de anticuerpos en la respuesta inmune humoral.<sup>(4,9,17,20,38,58,65)</sup>

Los datos clínicos sobre el tratamiento con estrógenos muestran que se deprime la función de células NK y se inhibe la liberación de hormonas tiroideas, causando linfopenia.<sup>(38,58)</sup>

Como ya se mencionó el LES, muestra una preponderancia extremadamente significativa en mujeres, los anticonceptivos orales que contienen estrógenos son reportados por potenciar los síntomas de LES. Los estrógenos también tienen efectos deletéreos en animales y humanos, cuando se encuentran en concentraciones inapropiadas, *in vitro* a concentraciones fisiológicas pueden facilitar la producción de factores inmunoreguladores a partir de cultivos epiteliales del timo. (38, 41, 58, 65). El estradiol reduce la respuesta mitogénica de las células inmunológicas. También *in vitro* los macrófagos pueden mostrar incremento de la actividad enzimática lisosomal y en la fagocitosis, lo cual sucede a concentraciones elevadas de estrógenos. (58, 80)

## B.ANDROGENOS.

En general los andrógenos se consideran inmunosupresores y su influencia inmunoreguladora actúa a través del timo y de ciertos linfocitos T, que poseen receptores específicos para ellos. (4, 80)

En modelos experimentales, el tratamiento con testosterona causa leucopenia, reducción de anticuerpos circulantes, maduración incompleta de linfocitos B e inhibe la regeneración del tejido linfoide. (58, 65)

La testosterona puede incrementar la susceptibilidad a infecciones y deprime la reactividad de linfocitos transferidos pasivamente; también parece causar atrofia tímica, por la presencia de receptores en el epitelio tímico. (58, 65)

Los andrógenos a concentraciones fisiológicas muestran facilitar la producción de factores solubles inmunoreguladores en el epitelio tímico. Los andrógenos son usados en el tratamiento de pacientes con LES y hay estudios respecto a la exposición fetal a andrógenos donde se observan los efectos de los andrógenos en la capacidad inmune, ya que se incrementa la susceptibilidad a la autoinmunidad. (58, 65)

### C. PROGESTERONA.

La progesterona tienen naturaleza inmunodepresiva, que se requiere para el mantenimiento del embarazo, y su distribución entre la circulación materno-fetal tiene distintas concentraciones, con una actividad inhibitoria que permite llevar con éxito el embarazo y así evitar el rechazo materno-fetal. <sup>(15,58)</sup>

La supervivencia de un injerto de piel en animales se mejora usando progesterona, ya que, genera actividad supresora. <sup>(2)</sup> Las altas dosis de progesterona sintética usadas en pacientes con cáncer de mama, reduce la proporción de células CD4 en la circulación. <sup>(58)</sup>

La progesterona es implicada como un agonista de los receptores para glucocorticoides en timocitos de rata, hay receptores de progesterona en el epitelio del timo, mostrando de esta manera que la progesterona también tiene repercusiones en el sistema inmune.

#### 4.6. HORMONAS SUPRARRENALES Y SU FUNCION INMUNE

Las hormonas adrenales tienen diversas funciones entre las que se encuentran: La movilización de la glucosa a sus sitios de almacenamiento, el incremento del ritmo cardiaco, la contracción de fibras musculares de los vasos de piel y otros órganos, la dilatación de los bronquios y los vasos localizados en los músculos esqueléticos del corazón y del cerebro, el aumento de la apoptosis de los linfocitos inmaduros en el timo, la movilización del zinc de la sangre hacia los tejidos, la reducción de la actividad pro- inflamatoria ocasionada por los fagocitos y facilita la coagulación sanguínea. <sup>(92,101)</sup> Existe un mecanismo neuroendocrino involucrado en la regulación del sistema inmune y que esta bajo el control del SNC, llamado: Eje Hipotálamo- Hipófisis-Adrenocortical (HPA o H-H-A) TABLA 14. <sup>(46,80)</sup>

TABLA. 14. EFECTOS INMUNOREGULADORES DE DIVERSAS HORMONAS Y NEUROPEPTIDOS	
HORMONAS O PEPTIDOS	FUNCION INMUNE AFECTADA
<b>(INHIBIDORES)</b>	
Glucocorticoides	Inflamación, Síntesis de linfocinas
Corticotropina	Activación de macrófagos, síntesis de IgG, IFN-gamma.
Gonadotropina Coriónica	Actividad de células T y células NK
Endorfina -alfa	Síntesis de IgG y proliferación de células T
Somatostatina	Proliferación de célula T, cascada inflamatoria.
Péptido Vasoactivo Intestinal	Proliferación de células T y migración a las Placas de Peyer's
Hormona estimulante de alfa-melanocito.	Fiebre, síntesis de prostaglandinas, secreción de IL-2
<b>(ESTIMULANTES)</b>	
Estrógenos	Proliferación y secreción de linfocitos
Hormona de crecimiento	Crecimiento tímico, reactividad linfocítica
Prolactina	Actividad tímica, proliferación de linfocitos
Tirotropina	Síntesis de IgG
Endorfina-Beta	Actividad de células T y B, Células NK
Sustancia P	Proliferación de células T y macrófagos, cascada inflamatoria
Hormona liberadora de corticotropina	Proliferación y activación de linfocitos y monocitos.

#### 4.6.1 LOS GLUCOCORTICOIDES Y SU FUNCION INMUNE

Los glucocorticoides son las principales hormonas de la corteza suprarrenal, actúan como potentes agentes anti-inflamatorios e inmunosupresores, tanto en el ámbito fisiológico como farmacológico; son capaces de causar involución tímica, deprimen la producción de anticuerpos, inhiben la funcionalidad de los linfocitos T y de las células NK, reducen el número de linfocitos, inhiben la migración y la capacidad de los macrófagos para dar una respuesta inflamatoria, deprimen según se cree la producción de interleucinas, la síntesis de IFN e influyen en la interacción de células T y B. FIG. 14 <sup>(46,80, 92)</sup>

Las acciones antiinflamatorias e inmunosupresivas de los glucocorticoides tienen efectos en monocitos y macrófagos inhibiendo virtualmente sus funciones como quimiotaxis, la presentación de antígeno, liberación de mediadores, etc...

Los glucocorticoides tienen efectos inhibidores sobre las enzimas y los mediadores de la inflamación, por ejemplo: Los glucocorticoides inhiben la secreción y función de varias enzimas durante la inflamación, entre ellas se encuentran: La elastasa, la colagenasa y el plasminógeno.

Los eicosanoides son los primeros mediadores supuestos de la inflamación que pueden ser inhibidos por los glucocorticoides y ambos (eicosanoides y glucocorticoides) se conocen por inhibir la producción de prostaglandinas *in vitro*; otro mediador afectado es el IFN-gamma que eleva la expresión HLA-DR y aumenta su acción en presencia de los glucocorticoides y la dexametasona (glucocorticoide sintético), por lo cual se ve afectando el proceso de la inflamación. TABLA.15<sup>(1,46)</sup>

Los glucocorticoides actúan a través de los receptores específicos presentes en los linfocitos, fagocitos, macrófagos, monocitos, células reticuloendoteliales del timo y en células esplénicas. Debido a sus acciones anti-inflamatorias e inmunosupresoras, se utilizan en la terapia de desordenes inmunológicos como son: LES, miastemia gravis, linfoproliferación, etc.<sup>(29,80)</sup>

**TABLA.15. MEDIADORES INHIBIDOS POR LOS GLUCOCORTICOIDES**

HORMONAS NEUROTRANSMISORES	LINFOCINAS Y MONOCINAS	AGENTES INFLAMATORIOS
INSULINA HORMONA ANTIDIURETICA	IFN- GAMMA FACTOR ACTIVADOR DE MACROFAGOS FACTOR ESTIMULANTE DE LA COLONIA GRANULOCITO- MONOCITO	EICOSANOIES, LEUCOTRIENOS BRADICININAS SEROTONINAS
ADRENOCORTICOTROPINA BETA- ENDORFINA	IL-1, IL-2, IL-3 FACTOR ACTIVADOR DE LINFOCITOS, PIROGENO ENDOGENO.	HISTAMINA ACTIVADOR PLASMINOGENO
	TNF	COLAGENASA ELEASTASA

Lo anterior se puede comprobar durante la administración de altas concentraciones de esteroides donde estos causan inhibición parcial de las funciones de macrófagos y monocitos, ya que, sus efectos son indirectos y se traducen en la inhibición de la producción de las citocinas inmunes (IL-1 y IL-2) que activan la función mononuclear y fagocítica.<sup>(46)</sup>

El tratamiento con glucocorticoides en monocitos humanos, disminuye su capacidad de células presentadoras de antígeno, por medio de la reducción de expresión de las moléculas MHC de clase II.<sup>(46)</sup>

La hipófisis a través de la glándula suprarrenal controla la producción de los glucocorticoides y estos a su vez repercuten sobre el sistema inmunológico, los glucocorticoides aumentan la producción de neutrófilos, al mismo tiempo que disminuyen a los eosinófilos y monocitos, llegando a producir leucopenia.<sup>(2,3,7,37)</sup>

En animales los corticoides producen atrofia del timo y destrucción de los linfocitos sanguíneos, especialmente los linfocitos T, en el hombre disminuyen los linfocitos T circulantes, aumentan las células B y neutrófilos.<sup>(46)</sup> La administración de los glucocorticoides ocasiona disminución de la concentración de inmunoglobulinas plasmáticas.

El cortisol en humanos y corticosterona en animales murinos, produce inmunodepresión de la respuesta humoral y celular, algunos muestran que los niveles bajos de cortisol pueden ser inmunoestimuladores.<sup>(28,46)</sup>

Durante el estrés no sólo influyen los glucocorticoides, si no que también se producen cambios en los niveles de GH, prolactina, adrenalina, noradrenalina, etc, y éstas pueden actuar sobre el sistema inmunológico. Los glucocorticoides también se liberan como mecanismo de protección para prevenir una reacción exagerada por parte del sistema inmunológico, que podría conducir a una enfermedad autoinmune.<sup>(2,13,14)</sup>

#### EFFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LAS LINFOCINAS Y MONOCINAS .

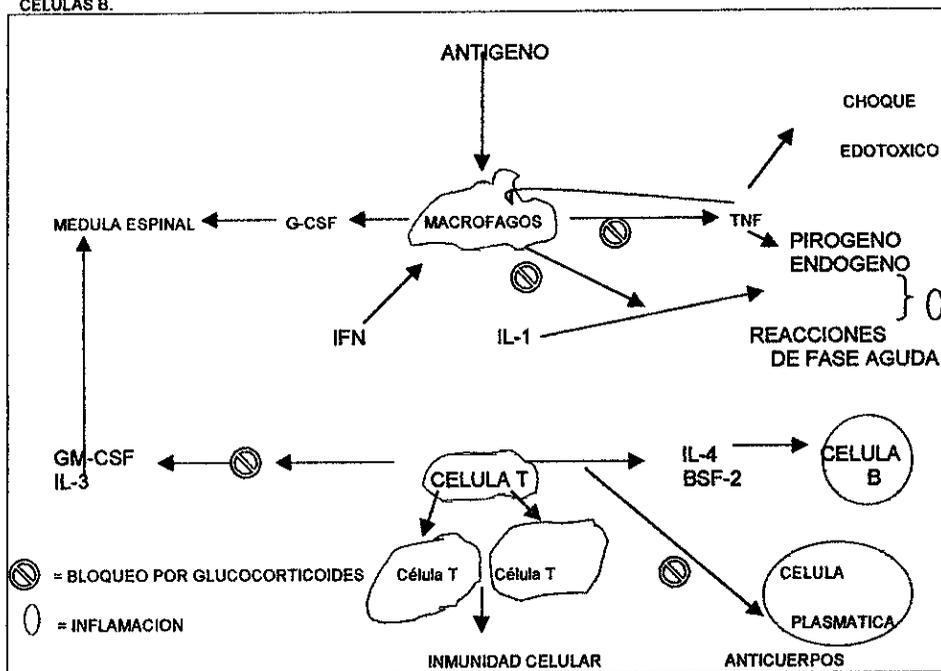
Los glucocorticoides tienen acciones en las citocinas y un significado fisiológico de suprimir reacciones inmunológicas y de inhibir la secreción de TNF.<sup>(9,46)</sup>

Se ha observado que existen señales de comunicación intracelular entre la red de citocinas del sistema inmune y el eje HPA, esto ha sido demostrado en cultivos de células T y B estimuladas con citocinas.<sup>(9,46)</sup>

La interacción entre el eje HPA y las células inmunes se observa en el siguiente ejemplo: Los glucocorticoides disminuyen la producción de la IL-1 por los linfocitos y a su vez la IL-1 produce la elevación de glucocorticoides.<sup>(46)</sup>

La acción inmunodepresiva de los glucocorticoides es más efectiva cuando se presenta en las etapas tempranas de la respuesta inmune primaria, ya que no sólo bloquean las señales de propagación (IL-1 y IL-2), si no que también activan un amplio rango de reacciones auxiliares que disminuyen la respuesta inmune. FIG.15<sup>(9,46)</sup>

**FIG.15. EFECTOS DE LAS CITOCINAS Y LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA PROPAGACION DE LA RESPUESTA INMUNE.** CSF = FACTOR ACTIVADOR DE COLONIAS GRANULOCITO, G-CSF = FACTOR ACTIVADOR DE COLONIAS GRANULOCITO, GM-CSF= FACTOR ACTIVADOR GRANULOCITO-MONOCITO, BSF-2= FACTOR ESTIMULANTE DE CELULAS B.



Cuando los fagocitos se exponen a los glucocorticoides por los menos durante 24h disminuyen la función fagocítica, ya que, se pueden inhibir la producción de IFN-gamma y con esto se disminuyen la capacidad para destruir al patógeno. <sup>(46)</sup>

Los efectos de los glucocorticoides en la producción de citocinas varían de una a otra citocina, por ejemplo: La producción de IL-1 parece que se bloquea al nivel de la transcripción y secreción, la producción de TNF e IFN-gamma son bloqueados pos- transcripcionalmente y la IL-3 es bloqueada al nivel de transcripción de su RNAm específico. <sup>(46)</sup>

Por lo consiguiente se observa que los glucocorticoides influyen en la producción de citocinas en el organismo, por ejemplo:La terapia con glucocorticoides suprime la síntesis de IL-2 e inhibe la

actividad de LAK de sangre periférica y su efecto al parecer puede ser contrarrestado por el IFN.<sup>(2,3,46)</sup>

Otro caso donde el INF-gamma puede contrarrestar los efectos de los glucocorticoides al parecer de la forma siguiente: En las células tratadas con IFN-gamma más glucocorticoides, el IFN-gamma puede revertir los efectos inhibidores de los glucocorticoides al incrementar la fagocitosis y la ADCC, también aumenta la expresión de los receptores Fc para IgG, posibilitando el mejor reconocimiento y eliminación del antígeno.<sup>(2,46)</sup>

También los glucocorticoides pueden actuar sinérgicamente con el IFN-gamma elevando la actividad tumoricida de los monocitos, debido a la inducción y liberación de intermediarios reactivos como: enzimas, peróxido de hidrógeno, metabolitos del oxígeno y TNF. Por consiguiente las concentraciones altas o terapéuticas de los glucocorticoides y del IFN-gamma, son determinantes claves en la capacidad de los macrófagos para ingestar y destruir agentes infecciosos o células sanguíneas autólogas. En resumen los glucocorticoides tienen efectos inmunosupresivos sobre distintas linfocinas y mediadores de la inflamación.<sup>(46)</sup>

#### **4.7. GLANDULA PINEAL (EPIFISIS) E INMUNIDAD.**

La glándula pineal (situada en la tercera ventricular), es inervada por el ganglio cervical simpático superior y parcialmente por el cerebro, esta conectada vía un lazo de retroalimentación, con una variedad de órganos y por lo tanto esta asociada con diferentes funciones, incluyendo las inmunes.<sup>(8,55)</sup>

La glándula pineal modula la respuesta inmune mediante la síntesis circadiana, causando la liberación de melatonina, que exógenamente es un potente agente inmunofarmacológico. La reducción en la producción de melatonina, puede ocasionar envejecimiento anticipado, desorden afectivo, enfermedades psicosomáticas y cáncer, asociado con las funciones inmunes deprimidas.<sup>(55,58)</sup>

La melatonina puede estar asociada a patologías, en cuyos casos, su ritmo de secreción esta alterado y entre ellas se incluyen: Enfermedades afectivas, psicósomáticas, psiquiátricas, neurológicas y en el aspecto inmunológico a enfermedades neoplásicas asociadas a depresión inmune, esta hormona también ejerce un papel oncostático en la carcinogénesis y en el crecimiento tumoral.FIG.16 <sup>(6, 8, 55)</sup>

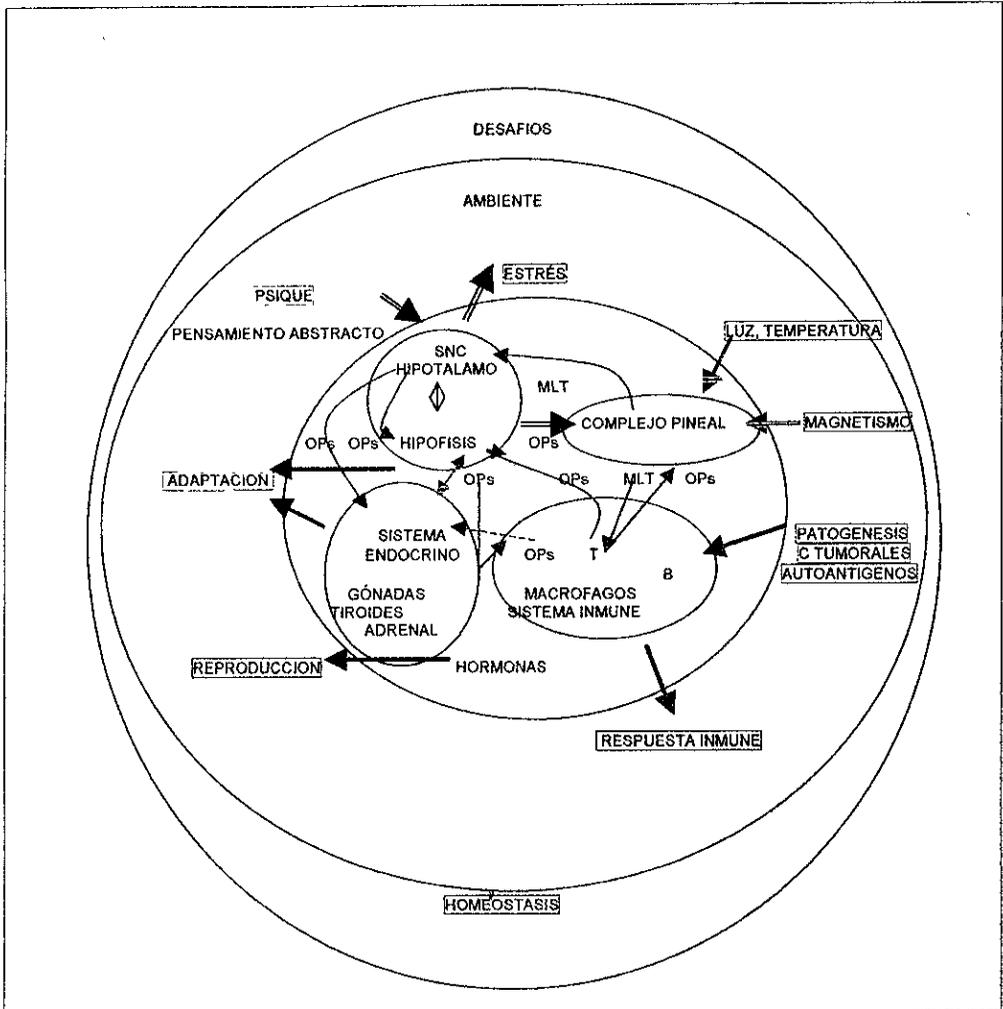
En estudios mediante pinealectomía en embriones de pollo, se observa que se induce retraso en el desarrollo del tejido linfoide, disminuye el número de linfocitos y causa cambios en el contenido de neurotransmisores en el bazo, cerebro e hipocampo; así como, la supresión de la respuesta inmune humoral y celular. <sup>(53, 55)</sup>

La melatonina exógena satura la reactividad inmune depresiva (por inhibición endógena) y es capaz de elevar la respuesta inmune, su administración en ratón normal actúa como realzador de la memoria inmunológica y su uso es aplicado a la vacunación como inmunorealizador especialmente de las células T. <sup>(55)</sup>

Su administración en ratón estresado muestra el mismo efecto inmunorealizador ,en este caso, de la función fisiológica adaptativa hacia el estrés, así el sistema opioide endógeno (EOS) asociado con la melatonina, es un inmunomediador con efectos inmunorealizadores y /o antiestrés. Un efecto inmunológico más de la melatonina, es aumentar la proporción de células T h en los pacientes con cáncer. <sup>(12, 58, 96, 98)</sup>

Existe la hipótesis de que la melatonina estimula las células T activadas liberando los agonistas opioides, lo cual influye en las reacciones inflamatorias y alérgicas ya que se efectúa una actividad quimiotáctica, por lo que hay liberación de histamina, lo anterior hace posible la comunicación entre la melatonina, sistema inmune y sistema opioide en enfermedades del SNC tales como: Alzheimer, MS, tumores, etc. <sup>(12, 58)</sup> La función general de la glándula pineal, es sincronizar el sistema endocrino neuronal con el ambiente externo, para optimizar la respuesta de un organismo hacia un desafío por microorganismos o eventos estresantes.

**FIG. 16. LA RED SISTEMA INMUNE - GLANDULA PINEAL.** Esquema conceptual representa una red que conecta un transductor neuroendocrino, tal como lo es el órgano pineal con los sistemas inmune y neuroendocrino. El estrés psicogenico o social, ciclo de la luz, estación del año, microorganismos patógenos o células malignas, todos estos son percibidos como desafíos peligrosos potenciales, y estimulan una respuesta homeostática común que por sincronización liberan melatonina, que a la vez coordina la respuesta neuroendocrina e inmunoespecífica. Los desarreglos funcionales de esta red podrían originar una variedad de situaciones patológicas. MLT Melatonina, OPs Opiáceos.



#### 4.8. HORMONAS TIROIDEAS Y SU FUNCION INMUNE.

Las hormonas tiroideas tienen un mecanismo de acción que está en debate, aunque se muestra tanto *in vivo* como *in vitro* pueden influir en algunas funciones de la respuesta inmune, aún cuando los linfocitos no expresan receptores para estas hormonas.<sup>(1,2,80)</sup> Existen reportes en los cuales el hipotiroidismo conduce a inmunodeficiencia, posiblemente a través de alteraciones metabólicas en el ámbito linfocitario, ya que las hormonas tiroideas parecen tener la capacidad de convertir tiroxina ( $T_4$ ) a triiodotironina ( $T_3$ ), la cual es una hormona biológicamente activa que interviene en el mantenimiento de funciones fisiológicas entre ellas:<sup>(54,56)</sup> (1) Transcripción nuclear, (2) Activación mitocondrial, (3) Regulación de la bomba de sodio, (4) Incorporación de las hormonas tiroideas a la vía de la tiroxina. La hormona liberadora de tirotrópica, puede ser reducida por el TNF-alfa y otras citocinas<sup>(2)</sup>. TABLA 12.<sup>(2,56)</sup>

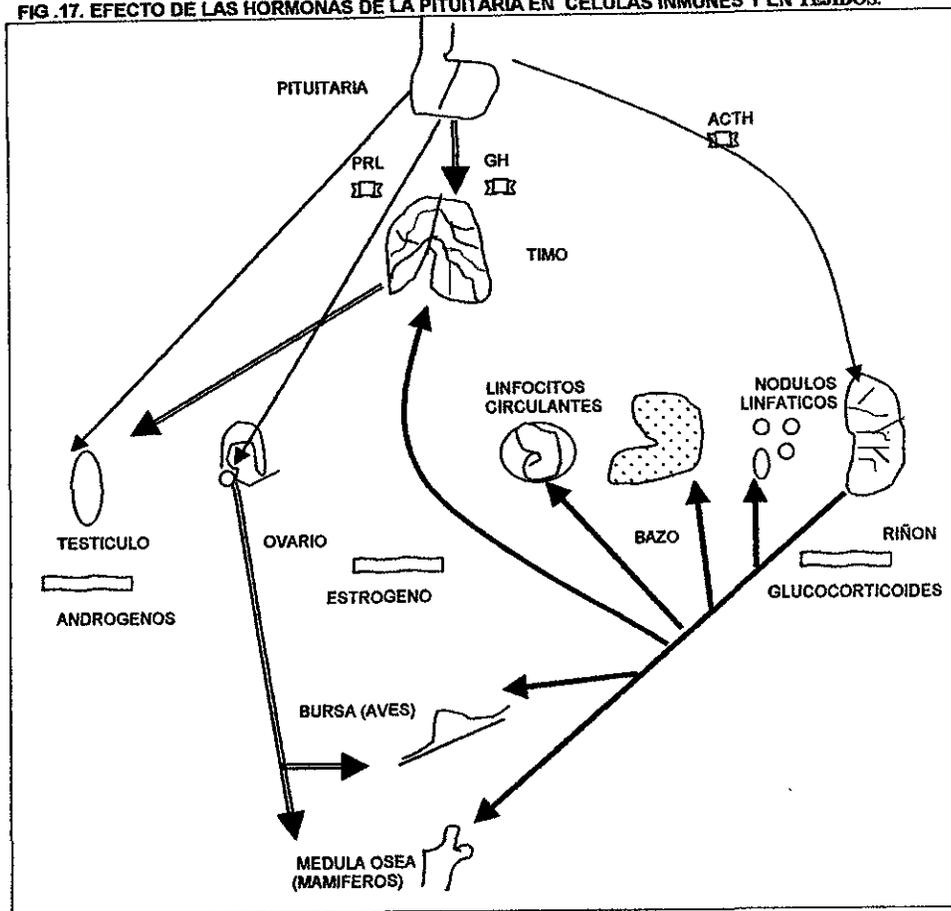
#### 4.9. HORMONAS DE LA PITUITARIA Y SU FUNCION INMUNE.

Las hormonas de la pituitaria como la hormona de crecimiento (GH), la corticotropina (ACTH) y las hormonas lactogénicas como la prolactina (PRL) y el lactógeno placental (PL) regulan el sistema inmune a través de su acción inmunosupresora o inmunoestimulante. FIGURA. 17.<sup>(80)</sup> Diversos reportes sugieren que la hipofisectomía en animales reduce la respuesta humoral y celular, las hormonas PRL, GH y PL, son agentes potentes en la restauración de la reactividad inmune en estos animales.<sup>(51)</sup>

La acción de la ACTH es inmunosupresora, en tanto, que la acción GH y de la PRL depende de sus concentraciones, si estos son elevadas regulan el crecimiento linfocitario. En animales de experimentación el ACTH estimula la expresión del proto-oncogen (c-myc), la síntesis de DNA y la función tímica.<sup>(2,28,80)</sup>

La inhibición de la secreción de PRL de la pituitaria, suprime la función de anticuerpos, células mediadoras e incrementa la susceptibilidad a infecciones, inhibición que al parecer es reversible con tratamiento exógeno de PRL o con un antagonista de la dopamina que estimula la PRL.

**FIG. 17. EFECTO DE LAS HORMONAS DE LA PITUITARIA EN CELULAS INMUNES Y EN TEJIDOS.**



La PRL se libera en respuesta a experiencias estresantes, con un efecto contrario al inmunosupresor que ocasionan los corticosteroides. <sup>(22,26,51)</sup>

#### 4.9.1. FUNCIONES DE LA PROLACTINA. (PRL) Y SU FUNCION INMUNE

La PRL está relacionada con la reproducción y lactancia, pero también tiene un papel inmunomodulador, ya que se demostró la existencia de receptores de alta afinidad en la membrana citoplasmática y nuclear de las células inmunocompetentes. <sup>(51, 80,99)</sup>

La inducción de hipoprolactinemia en modelos experimentales provoca inmunosupresión, ya que disminuye la proliferación linfocitaria, la actividad tumoricida de macrófagos, la producción de IFN-gamma y la síntesis de anticuerpos; esto revierte exclusivamente por la administración de PRL o GH. <sup>(51,80)</sup>

Al incrementarse los niveles plasmáticos de PRL, se puede estimular la respuesta inmune y revertir la inmunosupresión, pero en muy altas concentraciones de PRL se inhibe la movilidad leucocitaria, se suprime la transformación linfocitaria y se altera la función de células NK. La hiperprolactinemia aumenta la incidencia de problemas autoinmunes incluyendo LES, fibromegalia, artritis reumatoide, etc. <sup>(51)</sup>. La PRL ejerce efectos mitógenos a través de la actividad de proteína cinasa y la ornitín Descarboxilasa, ambas enzimas son esenciales para el crecimiento y proliferación de células inmunocompetentes. **TABLA.16**

Por neurotransmisión se afecta la liberación *in vivo* de la PRL, esto incluye la estimulación de PRL mediante el Acido Aminobutírico (GABA), la inhibición por serotonina e histamina. La TRH y VIP, son potentes estimulantes de la liberación de PRL, vía eventos celulares mediados por el fosfatidilinositol y AMPc. <sup>(51,80)</sup>

La PRL es llamada hormona estresadora, ya que se incrementa rápida y significativamente durante el estrés. <sup>(13, 51,80)</sup>

TABLA. 16. EFECTOS DE LAS DROGAS Y DEL ESTRÉS EN LA SECRECIÓN DE PROLACTINA.	
SUPRESIÓN DE PROLACTINA	INCREMENTO DE PROLACTINA
Infusión de Dopamina	Estrógenos
Bromocriptina	Neuroleptinas (agonistas dopamina)
Opiáceos crónicos	Opiáceos agudos
Fisostigmina	Reserpina
Carbacol	Metoclopramida
Cleateamina	Tiramina
Organofosfatos	Serotonina
Glucocorticoides	Atropina
Penicilamina ?	TRH
Tioles Gok3?	VIP
Estrés Crónico	Cimetidina
? = Efectos en duda	Estrés Agudo

#### 4.9.2 HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN LA INMUNOLOGIA.

La GH o somatotropina se forma en la pituitaria y actúa sobre muchos fenómenos metabólicos, entre ellos. Afecta el anabolismo de proteínas, tiene efecto hiperglucemiante antiinsulínico, aumenta la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo y también tiene acción en el crecimiento celular y corporal.<sup>(56,90)</sup>

Entre los efectos de la hormona de crecimiento (GH) se encuentra que incrementa el crecimiento sobre los órganos linfoides, particularmente de la glándula tímica, lo que sugiere que la GH puede afectar la actividad de las células linfoides que se encuentran presentes.<sup>(56)</sup>

Con los avances en la Biología Molecular se pueden crear varias moléculas recombinadas, tal es el caso de las hormonas, factores de crecimiento y citocinas, que confieren actividad biológica a diferentes sistemas y además permiten conocer su comportamiento de estas y otras sustancias.<sup>(56)</sup>

Se sabe que el sistema neuroendocrino secreta moléculas que afectan las actividades biológicas y funcionales de diferentes células inmunes, la GH es una de esas moléculas, confirmando así la idea de que la hormona de crecimiento además de promover las propiedades de crecimiento tiene capacidad inmunomodulatoria. Tabla 17.

#### EFFECTOS EN LA REGULACION NEUROENDOCRINAINMUNE POR LA DEFICIENCIA DE GH.

La deficiencia de GH provoca reducción en la síntesis de eritrocitos (PFC), disminuye la síntesis de DNA en el timo y bazo, lo que causa atrofia tímica y aumento de la susceptibilidad a enfermedades, como se observa en el aumento de células del timo en animales deficientes tratados con GH, lo que ocasiona la elevación del número de linfocitos y probablemente también afecta a las células epiteliales tímicas, que secretan una gran variedad de hormonas; así, la timulina se ve reducida en el suero de niños deficientes en GH y en el ratón enano, efecto que se puede revertir con el tratamiento con GH exógena.<sup>(3,56)</sup>

Aunque en los niños deficientes en GH, las células B, los subgrupos de células T y la respuesta proliferativa se mantienen en proporciones normales; si se observan cambios en el sistema inmune de estos pacientes, por ejemplo: En hipoplasia tímica, disminuye la respuesta de los anticuerpos y la de las células mediadoras, la reacción leucocitaria mixta es baja y se reduce la actividad de células NK.

(3,56)

<p><b>TABLA .17. ACTIVIDADES REGULADORAS DE LA GH EN CELULAS DEL SISTEMA INMUNE GH .DEFICIENCIA E INMUNOREGULACION</b></p>
<p>Atrofia y pérdida tímica en ratones y perros            Reduce la síntesis de anticuerpos en ratón            Retrasa la reacción de injerto en piel de ratón            Subgrupos de células linfoides normales e histología tímica con reducción en las células periféricas Ty B            Hipoplasia de la pituitaria y atrofia tímica en humanos            Enlace X de la deficiencia de la GH e incapacidad completa para sintetizar anticuerpos            Reducción de la actividad de células NK humanas            Reacción de linfocitos mixta alogénica defectuosa            Reducción en plasma de timulina en humanos y ratones            Concentración de inmunoglobulinas y subgrupos celulares de linfocitos normales            Disminuye la inducción de insulina en respuesta a GH en pacientes teianglectasis y enfermedad de Bow el.</p>
<p><b>LA GH Y CELULAS LINFOIDES</b></p> <p>Los linfocitos tienen receptores para la hormona de crecimiento.            Aumenta la síntesis de anticuerpos y reduce la reacción de injerto, aumentando la supervivencia in vivo            Incrementa la lectina, la proliferación de células T e IL-2 in vitro            Estimula la proliferación de linfoblastos.            Aumenta la proliferación basal de linfocitos in vitro            Incrementa la actividad de células T            Aumenta la actividad de células NK            Sintetizada por células linfoides</p>
<p><b>LA GH Y CELULAS FAGOCITICAS</b></p> <p>Activa macrófagos para la liberación de anion peróxido in vitro e in vivo            Aumenta el estado respiratorio en neutrófilos a partir de pacientes sin GH in vivo            Incrementa el estado basal respiratorio de neutrófilos humanos e inhibe la activación del estado in vitro</p>
<p><b>LA GH Y HEMATOPOYESIS</b></p> <p>Aumenta la diferenciación de neutrófilos in vitro            Aumenta la eritropoyesis</p>

## LA HORMONA DE CRECIMIENTO, INVOLUCION TIMICA Y ENVEJECIMIENTO.

La secreción de la GH es máxima alrededor de la pubertad y declina subsecuentemente con la edad, la involución de la glándula tímica que ocurre con el envejecimiento guía a una disminución significativa en muchos eventos inmunes incluyendo: Proliferación de células T, síntesis de anticuerpos T dependiente, síntesis de IL-2, actividad de linfocitos T citotóxicos y células NK. <sup>(56)</sup>

En experimentos a altas dosis de GH administrada en ratas ancianas, se puede elevar la respuesta proliferativa de esplenocitos; pero, hacen falta otros factores secretados por las células de la pituitaria para inducir crecimiento tímico en ratas ancianas. <sup>(56)</sup>

La atrofia tímica (envejecimiento) parece ser un proceso involucrado con la edad y asociado con un desequilibrio endocrino- inmune; que parece ser reversible como lo muestran experimentos en donde el uso de manipulaciones, como: Castración, tratamiento con la hormona tiroidea y un cóctel de hormonas, logra revertir los efectos causados por la edad. <sup>(56)</sup>

### LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y LOS LINFOCITOS.

Los leucocitos mononucleares humanos tienen alrededor de 7000 receptores de alta afinidad en la membrana para enlazarse a GH, también hay receptores para GH en timocitos. La GH aumenta la proliferación *in vitro* de las células linfoides transformadas y normales, que al ser estimulada su proliferación con lectinas y GH, conducen a resultados dispares que pueden deberse a: <sup>(56)</sup>

- Que no se usó la GH recombinante y los resultados alterados son debido a contaminación
- Por la inhibición de la GH por anticuerpos específicos
- La concentración de GH, eleva o disminuye la actividad de células inmunes.
- Por un suero contaminado por otras proteínas.
- Los efectos de GH *in vitro*, pueden ser causados por otros mediadores

Snow Feldbush 1981, demostró que concentraciones en nanogramos de GH, aumentan la actividad citolítica de células T previamente estimuladas con células alogénicas *in vitro*. El tratamiento de GH, *in vivo* eleva la actividad de las células NK, de manera contraria a lo que sucede

en los niños deficientes de GH. En contraste a los efectos variados *in vitro*, la GH muestra que aumenta la respuesta inmune incluyendo la síntesis de anticuerpos y las reacciones de rechazo a injerto de piel, cuando se administra *in vivo* a animales con hipopituitarismo; la respuesta mitógena de las células mononucleares de sangre periférica y la actividad de diferentes tipos de linfocitos citolíticos, células NK y linfocitos T citotóxicos (CTL), pueden ser aumentadas por la administración de GH, en niños deficientes.<sup>(56)</sup>

#### HORMONA DE CRECIMIENTO Y HEMATOPOYESIS.

Las células hematopoyéticas son derivadas de células primordiales multipotenciales comunes en la médula ósea y se diferencian de acuerdo a los caminos de maduración que tomen. La GH aumenta la maduración de células de la serie granulocito, sin reemplazar a otros factores señaladores de la diferenciación *in vivo*. TABLA. 17.<sup>(56)</sup>

Los resultados de diferentes estudios indican que el efecto de la GH en la granulopoyesis, es mediado por la secreción parácrina de IGF que a su vez aumentan la maduración de eritrocitos; otros estudios con macrófagos indican que estos contienen el RNAm para sintetizar IGF aumentando así su propia maduración.<sup>(56)</sup>

En casos de hipopituitarismo la deficiencia de GH afecta la eritropoyesis y la linfocitosis, cabe mencionar que ambos procesos pueden promoverse por el IGF.<sup>(56)</sup>

#### HORMONA DE CRECIMIENTO Y CELULAS FAGOCITICAS.

Los estudios de Astadar en 1973, muestran que macrófagos incubados con GH pueden adquirir características morfológicas de macrófagos activados, estimulándolos a la producción de oxígeno mediante un estímulo opsonizado (Zymosan). Se ha reportado que la GH tiene efectos directos en macrófagos estimulando la síntesis y liberación de IFN-gamma que lleva acabo una gran variedad de eventos inmunes y que además afecta la producción de oxígeno *in vitro* e *in vivo*, que repercute en un aumento de muerte celular por estallido respiratorio.<sup>(56)</sup>

## LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y LA RESPUESTA INMUNE.

Después de lo anterior se observa claramente que la GH afecta una gran variedad de respuestas inmunes, sugiriendo que otra función más de la GH, es la de regular eventos inmunes en animales normales, tal vez las funciones de la GH se median por las citocinas, lo que, revela su importancia en la regulación de la inmunobiología. <sup>(80)</sup>

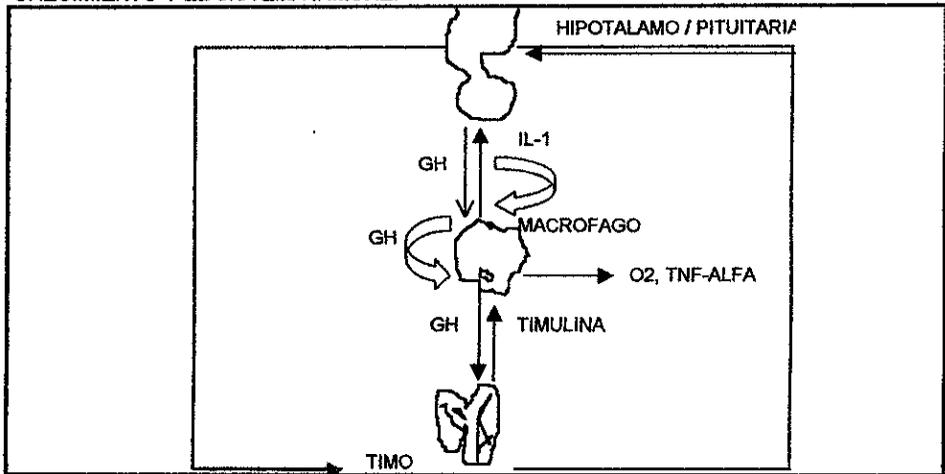
Tanto la GH y la PRL comparten propiedades biológicas y guardan homología inmunomodulatoria entre ellas; son importantes en animales que no sintetizan IFN-gamma, esto puede llevar a entender la importancia de los efectos potenciales terapéuticos de la GH en diferentes alteraciones, por ejemplo: En el tratamiento de niños deficientes en la reducción de la obesidad, en el proceso de envejecimiento y en la curación de traumatismos; así como, también puede incrementar la producción de leche, eleva y estimula la velocidad de crecimiento corporal de varias especies animales. <sup>(80)</sup>

La GH puede sobrerregular las actividades de los linfocitos y macrófagos durante la respuesta inmune donde se involucra la interacción entre el sistema neuroendocrino, la glándula tímica y las células inmunes, cabe señalar que tanto las infecciones vírales como los LPS incrementan la secreción de GH en humanos reforzando la teoría de comunicación bidireccional. <sup>(56, 80)</sup>

Las altas concentraciones de GH incrementan el acceso desde flujo intersticial hacia los sitios locales de inflamación en donde puede actuar en los macrófagos por 3 caminos: (1) Elevando la producción de oxígeno en macrófagos estimulados con antígeno bacterial o viral; (2) estimulando la producción de IGF; (3) elevando la síntesis de TNF-alfa. FIG.18 <sup>(56, 80)</sup>

La GH actúa en animales normales contrarrestando los efectos inmunosupresivos de los glucocorticoides que se elevan en el estrés. La GH tiene efectos directos en la síntesis de algunas linfocinas y monocinas, sus efectos metabólicos son parcialmente mediados por proteínas como: La IL-1 y el TNF-alfa que son potentes hormonas metabólicas. <sup>(56, 80)</sup>

FIGURA 18. MODELO PROPUESTO PARA LA INTERRELACION ENTRE LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y EL SISTEMA INMUNE.



Se puede concluir en primer lugar que al inducir la elevación en plasma de glucocorticoides, se eleva la destrucción de bacterias, se eliminan las señales que inducen la síntesis de otras monocinas y se contrarrestan los efectos inmunosupresivos de la IL-1.<sup>(100)</sup> En segundo lugar, que la inmunoreactividad de la GH se detectó en células linfoides mostrando su existencia en los sitios de inflamación y que también puede ser sintetizada por los timocitos y los esplenocitos, que estimulan la producción de timulina. En tercer lugar, la GH incrementa el tamaño del timo aún en animales viejos, pudiendo ser un lazo de retroalimentación entre el timo y la glándula pituitaria. La incubación con la TF5 en células de la pituitaria, eleva la secreción de GH y PRL, en cultivo.<sup>(56)</sup>

## CAPITULO V

### SISTEMA INMUNE Y GENETICA. (INMUNOGENETICA)

#### 5.1.GENERALIDADES DE LA RELACION SISTEMA INMUNE Y LA GENETICA.

En las 2 últimas décadas el conocimiento sobre la inmunología y la genética ha evolucionado por completo creando así la "Inmunogenética ," que hoy en día representa una subespecialidad de la convergencia entre la Inmunología, la Genética y la Biología Molecular; por lo que, la investigación en esta disciplina es interdependiente y complementaria. <sup>(88,89)</sup> . *TABLA. 1.*

La Inmunogenética evoluciona en forma vertiginosa sobre el entendimiento de los aspectos teóricos y básicos del mecanismo inmunológico y de sus aplicaciones prácticas en la medicina, que abarcan el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades por alguna inmunodeficiencia u otras etiopatogenias. *TABLA. 1.*

El interés primordial de la inmunogenética se ve orientado al estudio de los genes que se encuentran involucrados en la regulación del mecanismo inmunológico durante la respuesta normal y en las alteraciones que conducen a una enfermedad. Entre los conceptos que se estudian se incluyen la organización molecular de los genes para las inmunoglobulinas y la regulación de su diversidad, así como los estadios de diferenciación de las células inmunocompetentes que se encuentran determinados por la expresión y represión de genes del MHC de su región genómica, conceptos tan fascinantes que refleja la participación de la genética en la inmunoregulación en las etapas siguientes: El reconocimiento, la activación, la función efectora y de sus productos de secreción normal. La alteración del control genético en cualquier punto de la inmunoregulación crea susceptibilidad hacia ciertas enfermedades, tales como la autoinmunidad o inmunodeficiencias de algún componente inmunológico. En el siglo XIX, Jacobi señaló que los factores genéticos influían en la susceptibilidad a ciertas enfermedades. <sup>(36, 88,90).</sup>

Varios investigadores proporcionaron suficientes bases para iniciar nuevos estudios sobre el papel de los genes en la respuesta inmunitaria, ya que son varios los niveles en que los factores genéticos pueden intervenir sobre la generación de la respuesta inmunitaria. <sup>(87)</sup>

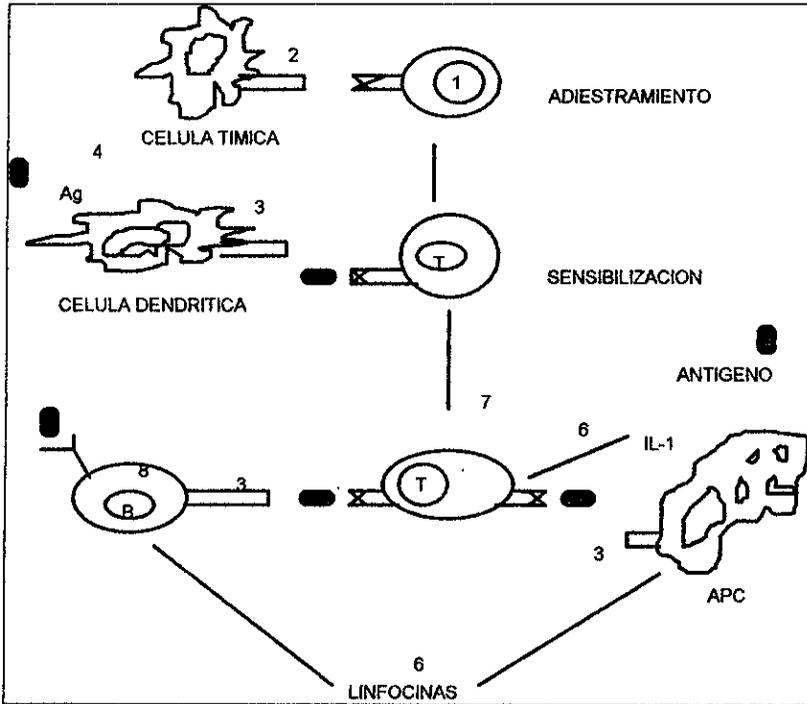
## 5.2. NIVEL DE ACCION DE LOS GENES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

MC. Devitt y colaboradores demostraron que la respuesta a un antígeno estaba bajo el control de un sólo gen autosómico dominante que recibió el nombre de "Gen de la respuesta inmunitaria -1 (Ir-1)" y se demostró que estaba unido al MHC. El control de los genes Ir ligados al MHC es muy específico y en muchos casos la sustitución de un sólo aminoácido afecta la respuesta inmune, se sugiere que el control de los genes Ir es a nivel de células B. <sup>(36,37,77,88, 89)</sup>

La capacidad de la respuesta inmunitaria se ve afectada por genes en los siguientes puntos de acción: Las células T generan sus receptores antigénicos a partir de los genes de la línea germinal (1) y son enseguida seleccionados por adiestramiento en el timo (2); las células T se sensibilizan por contacto con el antígeno presentado por las APC, proceso que implica la presentación del antígeno asociado a las moléculas MHC clase II (3) y pueden recibir la influencia de genes que controlan la captación y el procesado del antígeno. Durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria la cooperación celular requiere nuevamente del reconocimiento, procesado y presentación del antígeno (3,4,5), lo cual es mediado por la producción de citocinas y linfocinas (6). La respuesta a las señales depende de los receptores celulares para citocinas y de la transducción de la señal (7). La respuesta de anticuerpos depende de la cooperación celular, pero la especificidad de los anticuerpos disponibles depende en gran medida de los genes de las inmunoglobulinas (8). Dado que la señalización mediada por las citocinas es un hecho de corta duración, la cooperación entre macrófagos, células T y B es plena, cuando las células T reconocen la presencia de antígeno-MHC en la membrana de las células B, proceso que termina con la erradicación del antígeno. FIG. 19 <sup>(36,37)</sup>

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

FIGURA 19. NIVEL DE ACCION DE LOS GENES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.



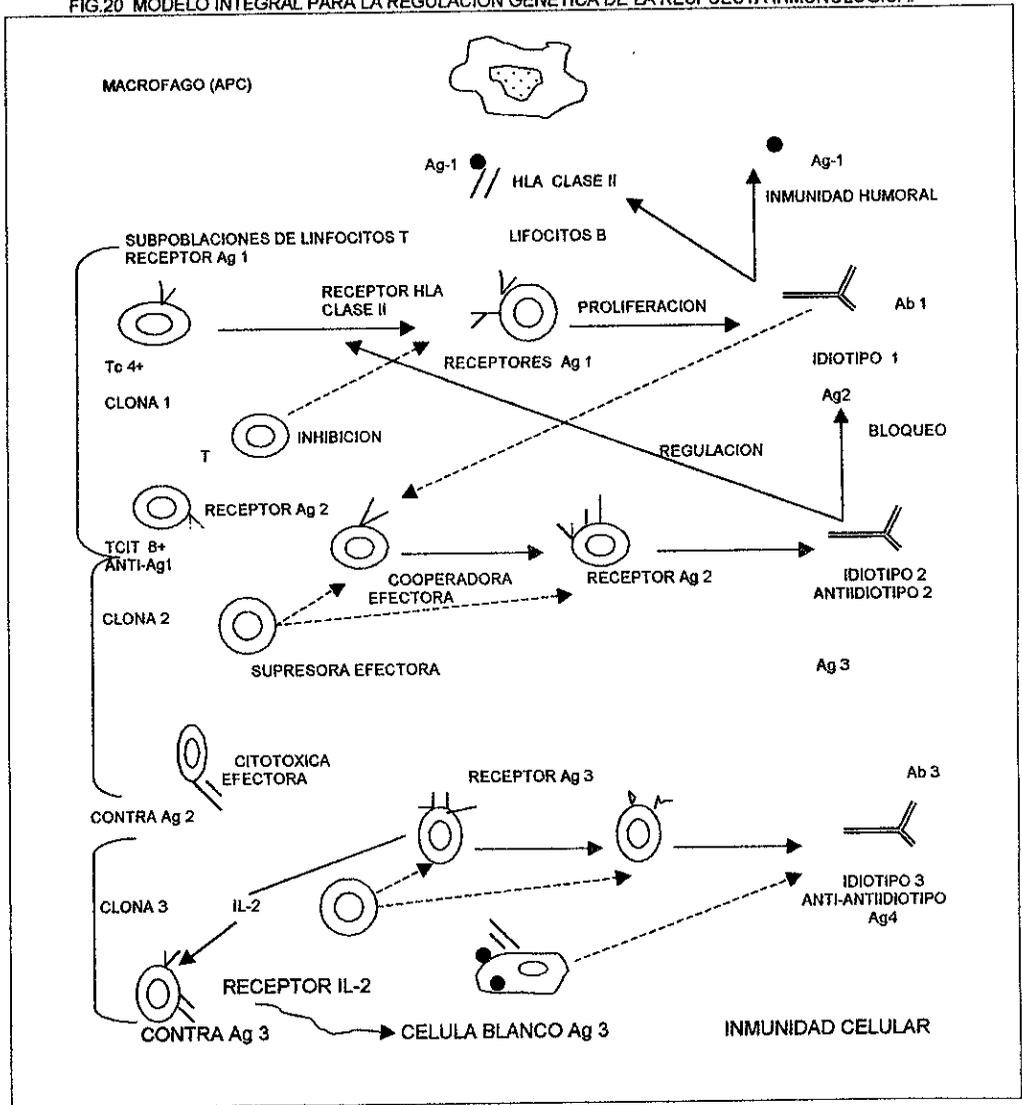
### 5.3. CONTROL MOLECULAR DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

#### GENES DEL RECEPTOR ANTIGENICO.

Es evidente que las moléculas MHC de clase II desempeñan un papel importante que determina la respuesta inmunitaria del individuo frente a un antígeno determinado, esto se debe a su papel en la presentación del antígeno y en el modo de como ciertos haplotipos del MHC confieren susceptibilidad a ciertas enfermedades. FIG. 20. <sup>(36,77)</sup>

Los genes para el receptor antigénico de las células T y el anticuerpo determinan la capacidad para elaborar la respuesta inmune. Los haplotipos de genes para el receptor antigénico de un individuo ejercen menor influencia en la respuesta inmune que el haplotipo MHC. <sup>(38)</sup>

FIG.20 MODELO INTEGRAL PARA LA REGULACION GENETICA DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA.



Durante la ontogenia los genes del anticuerpo y de los receptores de células T, experimentan reordenamiento y diversificación, de modo que cada individuo puede elaborar un enorme número de receptores independientes de la variación genética en su línea germinal. En cambio las moléculas MHC, son fijas para un individuo aunque extremadamente polimórficas dentro de la población global, lo que explica la diferencia de la susceptibilidad y lo difícil que es encontrar histocompatibilidad entre individuos <sup>(36)</sup>

La respuesta inmune hacia muchos antígenos se encuentra bajo un control poligénico, lo que da origen a una respuesta baja o alta hacia el antígeno, lo que demuestra que el MHC desempeña un papel importante respecto a determinar el curso y la severidad de las infecciones víricas y bacterianas, etc. FIG. 20 <sup>(36, 88, 89)</sup>

#### **5.4. REGULACION DE GENES DE LAS CITOCINAS**

##### **REGULACION DEL GEN IL-1**

El RNAm transcrito del DNAc de la IL-1, (P. M 31 000) presenta un precursor intracelular inactivo, a eso se debe que la secuencia del nucleótido para IL-1 no codifique para un péptido de señal típico y es posible que se libere de las células por un mecanismo original y desconocido, se piensa que los genes pueden producir distintas proteínas de IL-1, por ejemplo: La hibridación del DNAc, *in situ* de los cromosomas en metafase sugiere que existe un gen para IL-1 tipo beta así como los monocitos no estimulados expresan espontáneamente valores bajos de RNAm para IL-1 tipo alfa y tipo- beta. <sup>(36, 88, 89)</sup>

##### **SEÑALAMIENTO INTRACELULAR DE LA UNION DE IL-2**

El mecanismo por el cual se transmite la señal para IL-2 al núcleo puede ser por medio de las señales activadoras (como los esteres de forbol, PHA, anticuerpos contra el receptor antigénico e IL-2) que inducen la transcripción del gen para IL-2 que comparte elementos del señalamiento y movilización intracelular, por ejemplo: La proteína cinasa C asociada con la calmodulina dependiente de calcio causa la fosforilación de substratos proteicos específicos, que pueden tener

un papel fundamental en la replicación del DNA y la activación del gen para IL-2. <sup>(36,77)</sup>

## INTERFERONES

Los interferones son una familia de proteínas secretadas por diferentes tipos celulares con la capacidad fundamental de inducir un estado antiviral. La familia clásica del gen para IFN-alfa del hombre tiene al menos 5 miembros funcionales no alélicos y recientemente se identificó una segunda familia de genes para IFN-alfa en el genoma humano. <sup>(36,37,88)</sup>

Aún se desconocen las razones de la diversidad genética de los interferones, no obstante esto, es posible atribuirles diversas actividades en distintas clases de células, por ejemplo: El IFN-gamma, en menor grado el alfa y el beta inducen la expresión de más de Ia/DR ( antígeno murino Ia o el antígeno DR equivalente humano) en la superficie de macrófagos y en otros tipos de células; los macrófagos tratados con IFN exhiben funciones de células accesorio aumentadas, como una mayor estimulación de reacciones de leucocitos mixtos; el IFN puede estimular o inhibir la inmunidad celular y humoral, a la vez que aumenta la expresión de moléculas MHC clase I y II, estos efectos repercuten en la mayor producción de IL-1 y en la diferenciación de células T y B. <sup>(77)</sup>

## INMUNOGLOBULINAS.

Los anticuerpos son glicoproteínas y están compuestas por 2 tipos de cadenas polipeptídicas, las cadenas pesadas (H) y las ligeras (L) unidas por puentes disulfuro, la enzima papapina divide a la inmunoglobulina en 2 fragmentos Fab y un fragmento que puede ser cristalizado Fc. En el proceso de la ontogenia la célula madre va sufriendo modificaciones hasta llegar a célula plasmática (AFC). <sup>(36,37,77)</sup>

Según la teoría de la selección clonal estable que la célula plasmática tienen en su superficie receptores específicos que reconocen al antígeno e inicia la expansión clonal, todo individuo posee clonas linfocitarias genéticamente diferentes, tantas como antígenos con capacidad de inducir un respuesta. <sup>(36,37,77)</sup>

La estructura de las inmunoglobulinas se regula mediante 2 grupos de genes localizados en distintos loci, uno de los genes codifica para el segmento variable (V), mientras que el otro, para el segmento constante (C), en el cromosoma reordenado existe en la sección corta de DNA suplementario al que le ha dado el nombre de segmento J, el segmento D proporciona diversidad adicional. <sup>(36,37,77)</sup>

Los genes que codifican para las inmunoglobulinas van sufriendo rearrreglos durante los distintos estadios de la célula. Dichos rearrreglos son los siguientes: existen cuatro conjuntos de genes, los V, D, J y C y sólo un gen de cada conjunto participa en la formación de la inmunoglobulina, el DNA presenta 3 rearrreglos, al llegar al último se junta el gen C con el grupo recién rearrreglado VDJ, se efectúa la transcripción del RNAm y se sintetizan la cadena pesada, para la síntesis de la cadena ligera sucede el mismo proceso excepto que no existen genes D. De manera que una vez formadas las cadenas estas se unen y forman la inmunoglobulina. <sup>(36,37,77)</sup>

Se han descubierto que los mecanismos genéticos determinan la diversidad las inmunoglobulinas de diferentes clases (IgA, IgM, IgG, IgE, IgD) y subclases que son determinadas principalmente por el tipo de cadena pesada. <sup>(36,37,77)</sup>

En la génesis de inmunoglobulinas tiene una gran importancia la genética que condiciona la intensidad de la respuesta inmune, que se hereda como dominante no ligado al sexo. La dinámica de la génesis de las inmunoglobulinas, su regulación, su acumulación y su desaparición tienen características determinadas genéticamente que depende a su vez del tipo de la respuesta inmune (primaria o secundaria). <sup>(36,37,77)</sup>

##### **5.5. DIVERSAS ALTERACIONES INMUNOGENÉTICAS.**

Existen diversas alteraciones durante el desarrollo del sistema inmunológico y la activación de la respuesta inmune. Hay 3 categorías de enfermedades genéticamente determinadas: 1) Monogénica (MHC), 2) Cromosómicas (Autoinmunes) y 3) Multifactoriales, a las cuales se les agrega una cuarta, las enfermedades por interacción materno fetal. <sup>(36,70,89)</sup>

## A. LA HISTOCOMPATIBILIDAD (HERENCIA DE LOS GENES MHC)

El MHC fue identificado originalmente por su papel en el rechazo a transplantes pero ahora se sabe que son las proteínas que codifican en región genómica y además participan en el reconocimiento inmunológico, incluyendo la interacción entre células diferentes a las linfoides, linfocitos y APC.<sup>(88)</sup>

El MHC se localiza en el ratón en el cromosoma 17 y se denomina H-2, en el humano en el cromosoma 6 como un grupo de genes HLA. EL individuo hereda un cromosoma 6 de cada uno de los padres, por lo tanto se trata de un genotipo haploide HLA (haplotipo), por lo que esto se complica por la existencia de más de 40 antígenos de histocompatibilidad que resultan ser controlados por los alelos de los 2 loci ligados cercanamente con menos de 1% de entrecruzamiento entre ellos, de modo que hay miles de fenotipos posibles y explica por que es casi imposible encontrar un donador 100% histocompatible.<sup>(36,70,89)</sup>

Dentro la región MHC se encuentran codificados tres grandes grupos de moléculas de clase I, II, que intervienen en el reconocimiento inmunológico y las de clase III, que codifican algunos componentes del complemento.

Las regiones HLA - A y B actúan como moléculas de reconocimiento en la superficie celular que pueden ser identificadas por las células T citotóxicas. La región con proteínas clase II, intervienen en la interacción y cooperación entre células del sistema inmunitario.<sup>(88)</sup>

El que cada ser humano difiera genéticamente de todos los demás seres humanos (excepto gemelos homocigotos), se toma en cuenta para la aceptación o rechazo de un órgano. Los grupos sanguíneos y los antígenos de histocompatibilidad son de gran importancia, ya que en esto se han realizado grandes progresos en el conocimiento de las bases genéticas de los antígenos MHC.<sup>(36,77.)</sup>

La histocompatibilidad del sistema sanguíneo A, B, O y RH, es la primera y más grande barrera para el transplante, de tal forma que los grupos sanguíneos y los anticuerpos del donador debe

compararse con los del receptor, para poder comprobar que son compatibles o no, y así evitar las reacciones de rechazo que afectan la homeostasis del organismo y pueden llevar a la muerte.<sup>(88)</sup>

En las reacciones injerto contra huésped, no solamente el receptor reconoce al injerto como extraño, si no que, puede ocurrir lo contrario, cuando las células del donador son inmunológicamente competentes, por ejemplo: En una transfusión sanguínea que contenga linfocitos activos en contra las células del receptor, estos pueden ocasionar una reacción fatal en pacientes con aglobulinemia gamma tipo Suizo.<sup>(36, 93)</sup>

#### INTERACCION MATERNO- FETAL

Existen enfermedades por interacción materno fetal como la enfermedad hemolítica del recién nacido y la de anticuerpos maternos anti tiroideos de la cual nos ocuparemos por involucrar la genética, la inmunología y la neuroendocrinología.<sup>(36)</sup>

El creatinismo familiar sin bocio, se atribuye a los anticuerpos maternos anti tiroideos, que cruzan la placenta y atacan a la glándula tiroidea del feto. Por lo que es de gran interés los datos de Fialkow y otros, que demuestran que en los niños con Síndrome de Down y en sus madres, con más frecuencia que en sus padres o en la población control, se encuentran presentes anticuerpos anti tiroideos<sup>(36)</sup>

También se describen hallazgos similares en el Síndrome de Turn, por lo tanto se investiga si hay predisposición genética a la disyunción cuando hay presencia de anticuerpos anti tiroideos o bien si la diferencia genética predispone a la formación de anticuerpos y a la vez a la no-disyunción, por lo que, queda por aclararse cual de las 2 puede ser cierta<sup>(37, 89, 93)</sup>

#### ENFERMEDADES POR DEFICIENCIA INMUNOLOGICA.

En el capítulo 2 ya se mencionaron algunos datos históricos de enfermedades por deficiencia inmunológica, desde entonces, Good calcula se han estudiado más de 1000 pacientes con deficiencia inmunológicas en todo el mundo. Estos pacientes ofrecen la oportunidad Baconiana de

estudiar las excepciones de la naturaleza para comprender el desarrollo inmunológico normal. Se han definido por lo menos 20 anomalías distintas por deficiencia inmunológica. *TABLA. 18.* <sup>(88, 89)</sup>

A) Factores genéticos de la alergia: Las concentraciones de IgE de los individuos normales son bajas y las controla un gen dominante, mientras más alta la concentración mayor es la probabilidad de predisposición a las alergias, por ejemplo: La alergia a la ambrosía se correlaciona en forma estrecha al locus DW2 del HLA, la hiperactividad inmunitaria (asociada con HLA-B8 y DW3), en particular de la respuesta de la IgE a una gama extensa de antígenos, es una característica de los individuos alérgicos, otros factores que intervienen son: el grado de exposición a los alérgenos, el estado nutricional y la presencia de infecciones crónicas o vírales agudas <sup>(37, 88, 89)</sup>

B) Los defectos primarios: se sabe de defectos parciales en la síntesis de inmunoglobulinas, por ejemplo: (A) La IgG e IgA, pueden estar disminuidas, pero la concentración de IgM elevada; (B) la IgA e IgM pueden estar bajas y la IgG normal; (C) la concentración de IgA puede estar disminuida y las demás pueden estar normales. <sup>(36, 88)</sup>

En el caso (A), que es un rasgo recesivo ligado a X, los tejidos linfoides muestran histología normal, aunque las células plasmáticas sintetizan una mayor cantidad de IgM, los pacientes son susceptibles a infecciones piógenas, y el trastorno a menudo se acompaña de anemia, trombocitopenia y neutropenia. <sup>(36, 88)</sup>

En el caso (B), la IgG, que es producida en cantidad adecuada, es normal de algún modo, pero no tiene la capacidad para combinarse con el antígeno. <sup>(36, 88)</sup>

El defecto en el caso (C), se presenta en un 80 % de los enfermos con un trastorno conocido como Ataxia telangiectasia hereditaria, que propicia infecciones en las vías respiratorias superiores e inferiores, así como en las mucosas digestivas.

TABLA.18. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES DEFICIENCIAS GENÉTICAS		
DEFECTOS DE CELULAS PREPULSORAS	EXPRESION	INFECCIONES
Célula precursora hematopoyética Autosómico Recesivo	Inmunodeficiencia combinada grave que afecta a las células T,B y fagocitos	Comienzo temprano de infecciones en todos los sistemas
Célula precursora linfocítica Autosómica Recesiva Ligada a X		Infecciones recurrentes virales, bacteriales y micóticas
Deficiencia de adenosina Desaminasa	Cantidad escasa de linfocitos T y B	
Efectos en la maduración de células T		
Efectos en el timo	Síndrome de Di George, con células escasas. Ataxia telangiectasia que afecta a las células T y plasmáticas	
Efectos en subpoblaciones de linfocitos T	Inmunodeficiencias variables que afectan a las células Ts o Th	Infecciones virales y bacterianas
Efectos en la maduración de células B		
Desarrollo suspendido a nivel de células B. ligada a X	Agammaglobulinemia infantil con disminución del número de células B	Predominio de infecciones bacterianas

El sistema de complemento también puede mostrar deficiencia en su función que conduce a un aumento en la susceptibilidad a infección, las alteraciones que han sido descritas incluyen: Deficiencia de C1q, C1r y C1s, de C2, C3, C6, C7, C8 y disfunción de C5. Muchos de estos trastornos son muy poco frecuentes y se relacionan con un incremento en la incidencia a enfermedades autoinmunes. <sup>(88)</sup> Por ejemplo: Las anomalías más graves en la defensa del huésped ocurren si hay defecto en el funcionamiento de C3, ya que, incrementa la susceptibilidad a infecciones, en particular a: Neumonía, meningitis, otitis y laringitis; Y la deficiencia de C6, C7 y C8, se relaciona con la incapacidad para lisis bacterias.

Las enfermedades en las que hay defectos de los componentes del complemento son las enfermedades como: Lupus eritematoso diseminado (LED) y la enfermedad de células falciformes, que por lo mismo aumentan la susceptibilidad del individuo a la infección. <sup>(36,37,88)</sup>

## LA AUTOINMUNIDAD

La existencia de una verdadera incidencia familiar de autoinmunidad indica que esta tiene un origen genético en su mayoría y no por una causa ambiental, como lo demuestran estudios con gemelos idénticos y no idénticos, así como por la asociación entre anticuerpos tiroideos y las anomalías en el cromosoma X. La predisposición de las enfermedades autoinmunes se debe a factores controlados genéticamente que tienden a seleccionar al órgano que va a sufrir mayor afectación, por ejemplo es importante señalar que en la enfermedad de Hashimoto además de su incidencia familiar, presenta autoanticuerpos tiroideos que reaccionan sólo con la tiroides sin que lo hagan con otros tejidos del organismo. En cambio en la enfermedad de LES los autoanticuerpos reaccionan con muchos tejidos del organismo, lo que da origen a 2 tipos de autoinmunidad: La organoespecífica y la no organoespecífica. Cabe señalar que puede existir una superposición entre ambos tipos, por ejemplo en la anemia perniciosa donde los autoanticuerpos interfieren en la captación normal de vitamina B<sub>12</sub>, también se encuentran muy frecuentemente anticuerpos anti-tiroideos, por lo que en este caso se observan ambos tipos de autoinmunidad además estos pacientes tienen una incidencia de enfermedad autoinmune tiroidea superior a la observada en la población normal. Existen datos demostrativos acerca de la intervención de los factores genéticos en las enfermedades autoinmunes, que provienen de la tendencia de ser asociados con determinadas especificidades HLA. El haplotipo B8 y el DR3, es particularmente frecuente en enfermedades órgano - específicas, aunque la enfermedad de Hashimoto se le asocia con el DR. La artritis reumatoide es asociada con el HLA - Dw4 y el DR 4, los individuos con estos antígenos tienen la mayor probabilidad de desarrollar enfermedad. En la diabetes insulina dependiente los pacientes heterocigotos para DR3 y DR4 muestran mayor riesgo.

En el desarrollo de las enfermedades autoinmunes intervienen diversos factores genéticos, entre ellos, deben existir factores predisponentes al desarrollo de autoinmunidad ya sea del tipo órgano-específico o por otros factores neuroendocrinos de los que ya hablamos en el capítulo 4.<sup>(36, 65, 88)</sup>

#### DEFICIENCIAS INMUNITARIAS ADQUIRIDAS (SECUNDARIAS).

En este grupo se incluyen los estados condicionados por los procesos inflamatorios graves y tóxicos, deficiencias en proteínas incluyendo inmunoglobulinas como resultado de: Hemorragias profusas y prolongadas, alimentación deficiente, radiación, producción hormonal, etc, que ejercen influencia en la formación de anticuerpos. El estrés y los antibióticos provocan una brusca reducción de la resistencia general afectando la elaboración de anticuerpos y por lo tanto incrementa la susceptibilidad a enfermedades, proceso que es transitorio y reversible,

#### 5.6 SEÑALAMIENTO CRIPTOCRINO EN LA RED TIMO.

##### NIVEL MOLECULAR Y GENETICO.

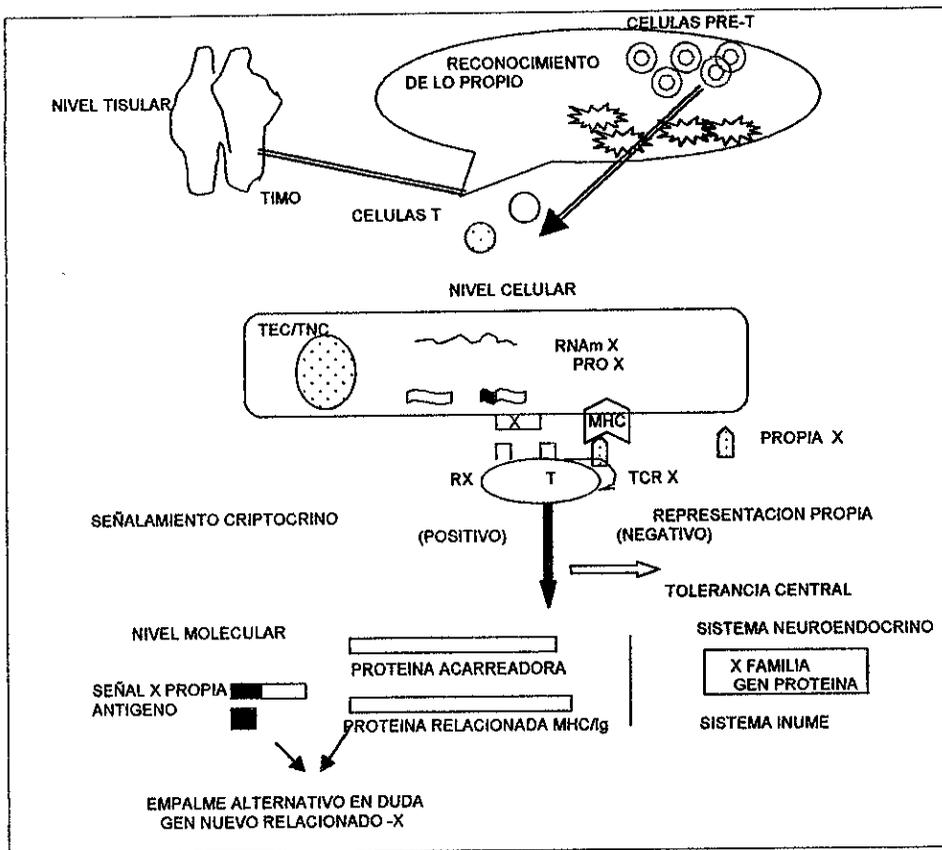
Como ya se menciona en el capítulo 4, existe la idea de que las células inmunes se comunican con el eje neuroendocrino a través de un enlace regulador específico, como lo demuestran estudios en los cuales se muestra que la comunicación neuroendocrina- inmune se inicia en una etapa muy temprana, como lo es la diferenciación de células T en el timo (órgano linfóide primario).<sup>(10)</sup>

El timo secreta un gran repertorio de péptidos relacionados con el sistema neuroendocrino y es considerado un órgano involucrado en la diferenciación de células T, con la función de inducir la autotolerancia inmune central, de la selección clonal o por el desarrollo de la autotolerancia de células T, durante la recombinación al azar de segmentos de genes para receptor antigénico de las células T (TRC). FIG.21.<sup>(10)</sup>

Un nuevo tipo de comunicación intracelular llamado Criptocrino, propuesto en 1990 por Funder, describe el intercambio de información química en un microambiente especializado. Con las primeras bases propusieron que los péptidos neurohipofiseales podrían mediar un tipo de señalamiento (criptocrino) entre células epiteliales tímicas (TEC), células cooperadoras y células T

inmaduras, uno de estos péptidos neurohipofiseal dominante, es similar a la oxitocina, por lo que, el señalamiento intratímico criptocrino se ve soportado por la expresión de receptores específicos para este péptido en timocitos (células pre-T) de rata. <sup>(8,10,52)</sup>

FIG.21. DESARROLLO CONTINUO DE LAS INTERACCIONES NEUROENDOCRINAS- INMUNES A DIFERENTES NIVELES. ( POR EJEMPLO. X - RELACION NEUROHIPOFISEAL)



Este péptido similar a la oxitocina juega un doble papel, 1) Se emplea para la interacción TEC/TRC y tímocitos, a través de un señalamiento criptocrino, donde interacciona con un receptor neurohipofiseal afín, expresado por células pre-T 2) E interviene en el camino accesorio de la selección clonal positiva de las células T , camino que también puede llevar a la tolerancia central de células T y a la familia de genes de la tacinina e insulina.

Lo que soporta la existencia de mecanismos específicos tímicos genéticos responsables de la expresión de péptidos neurohipofiseales que se encuentra dentro de la comunicación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune.<sup>(10,99)</sup>

#### ASPECTO EVOLUTIVO.

Durante el desarrollo y la evolución del sistema endocrino, las diferentes formas de comunicación intracelular emergen desde las etapas primitivas (autocrina y paracrina) y que por medio de las funciones cognoscitivas pasa a través de más tipos de señalamiento paracrin y neuroendocrinos que son inducidos por las sinapsis de la compleja red neuronal.<sup>(99)</sup>

La organización genética responsable de la información bioquímica entre la población celular, se basa en que la familia neuroendocrina transporta a los péptidos endocrinos por la circulación a los sitios distales y a la vez sirven como factores de crecimiento local; los genes codificados para estos péptidos y para los factores de crecimiento, son predominantemente expresados durante la vida fetal, el desarrollo embrionario y la organogénesis, de tal modo que el sistema neuroendocrino se ve involucrado en organizar e incrementar la complejidad de los caminos de señalamiento intracelular comenzando por el SNC y continuando con el sistema inmune, en su característica primaria de reconocer a lo propio y de proteger contra invasores extraños. Posteriormente se confirma la expresión intratímica de un péptido neurohipofiseal asociado al MHC de clase I, el cual se involucra en la diferenciación de células T y tiene relación con la superfamilia de inmunoglobulinas, aunque la información sea incompleta, provee la evidencia que el sistema inmune y neuroendocrino tienen una relación y un origen común desde las primeras etapas de vida.<sup>(8,1)</sup>

## CAPITULO VI.

### SISTEMA INMUNE Y PSICONEUROLOGIA (PSICONEUROINMUNOLOGIA)

#### 6.1. GENERALIDADES.

La psiconeuroinmunología es el estudio de los efectos del estado psicológico sobre los procesos y funciones inmunológicas, es decir, la posibilidad de que algunos aspectos como la personalidad, el estilo de vida o el estado emocional influyan en un individuo y lo puedan predisponer a contraer enfermedades, entre ellas: Las infecciosas, neoplásicas, autoinmunes, virales, cuadros asmáticos y depresivos, envejecimiento prematuro, calvicie, esterilidad, etc, o bien que por medio de la psicología se logre estimular o predisponer inmunológicamente a un individuo al grado de que se puedan obtener resultados favorables tanto en su conducta, comportamiento y salud, de tal forma, que se pueda lograr la sobrevivencia y/o acelerar la recuperación del individuo enfermo. <sup>(1,2,36)</sup>

Lo anterior se demuestra por el condicionamiento "Clásico Pavloviano" de la respuesta inmune, al igual que Pavlov, Alder, observó que el sistema inmunológico es capaz de aprender si se induce un reflejo condicionado, como lo describió en un experimento: Les dio a beber a ratas sacarina (estímulo condicionado) adicionada con ciclofosfamida (inhibidor inmunológico, que causa náuseas), y logró una inhibición de la respuesta inmunológica; posteriormente cuando el reflejo ya se había creado se administró sólo el líquido azucarado y se observó que también se producía la inhibición inmunológica, esto llevó a más estudios en los cuales la inmunidad mediada por anticuerpos y por células, se deprimían también por condicionamiento. Lo que sugiere una ilustración drástica de la relación funcional entre los sistemas nervioso e inmune. El proceso de condicionamiento también se implica en el desarrollo de la tolerancia hacia los agentes inmunomoduladores. <sup>(1,2,69)</sup>

La supresión de la reactividad inmune por condicionamiento, es el resultado directo de la respuesta del organismo hacia el estrés. La respuesta inmunosupresiva condicionada antes y después de la inmunización, involucra cambios neuroendocrinos e inmunológicos, que se inician con el antígeno, también se observan efectos de condicionamiento en la liberación de productos

inmunes que a su vez, afectan al sistema nervioso guiando a un camino potencial de modulación condicionada de la función inmune. <sup>(1,3,4,36,69)</sup>

Con base a varios artículos, se puede notar que las interacciones entre el sistema inmune, endocrino, nervioso y el comportamiento psicológico parece ser recíproco. Además hay que señalar que los cambios de conducta y los estados emocionales, que acompañan la percepción y el esfuerzo de adaptarse a las circunstancias del medio ambiente, también son factores psicosociales que van acompañados por patrones complejos de cambios neuroendocrinos e inmunes. La mayoría de las investigaciones en este campo tratan el efecto del estrés sobre la respuesta inmunológica <sup>(1,36,69)</sup>

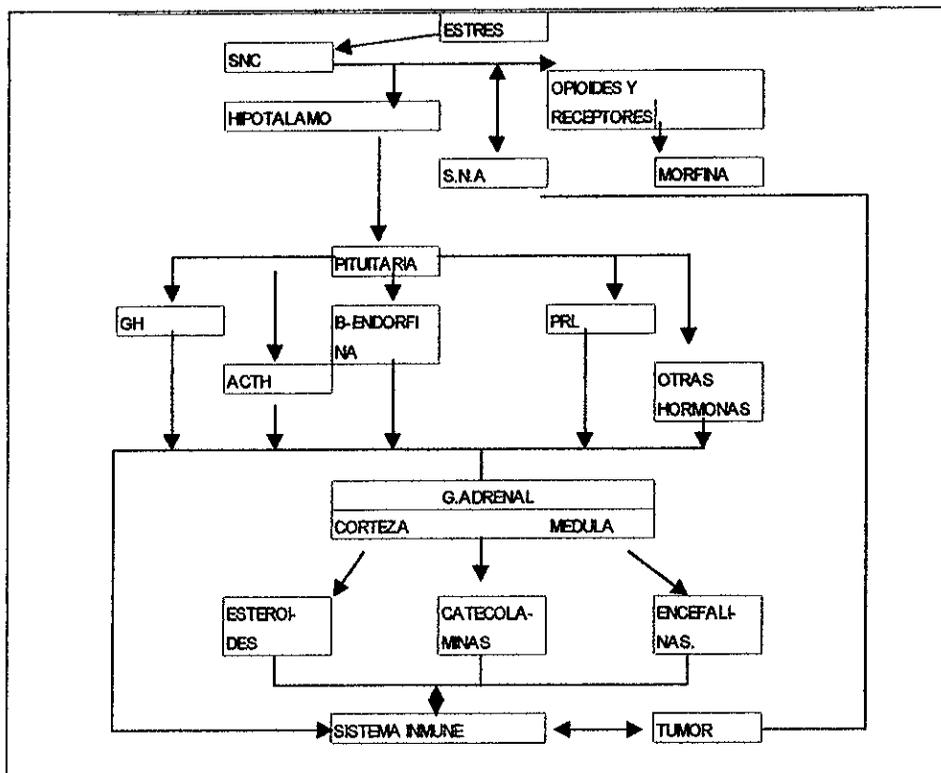
## **6.2. ESTRES Y LA FUNCION INMUNE.**

El estrés es un término muy usado en la vida cotidiana para describir las emociones y su respuesta biológica hacia situaciones nuevas o amenazantes, la capacidad del estrés es limitada ya que en muchas circunstancias es incapaz de causar algún efecto patológico significativo, pero en otras puede inducir cambios fisiológicos y/o hormonales que puedan alterar la respuesta inmune y producir consecuencias letales. <sup>(13,61,75,97,101)</sup> . FIG.22

Se pueden presentar 2 tipos de estrés, el agudo y el crónico. El primer tipo activa inmediatamente al mecanismo adaptativo que involucra el comportamiento de la respuesta endocrina y nerviosa que neutraliza al estímulo estresante. El estrés crónico crea un estado continuo de activación del mecanismo adaptativo, el cual se convierte a una forma de enfermedad ansiosa somática típica. <sup>(1,2,61)</sup>

De acuerdo al tipo de estrés la respuesta inmune se ve afectada en forma diferente, por ejemplo, el estrés social debido al aislamiento causa variación en la producción de anticuerpos circulantes, el estrés de la inmovilización causa atrofia del timo, bazo y afecta la actividad de las células NK, el estrés por choque eléctrico causa disminución de anticuerpos circulantes, activa y altera el número de las células citotóxicas NK. <sup>(13,15,24)</sup>

FIG. 22. RESUMEN DE LOS MECANISMOS NEURONAL Y NEUROHUMORAL POR EL CUAL EL ESTRÉS Y LA MORFINA PODRÍA AFECTAR AL SISTEMA INMUNE Y A LOS TUMORES.



Investigaciones recientes sugieren que el estrés ligero o agudo, puede ser benéfico, ya que refuerza al sistema inmunológico del organismo; pero el estrés severo o crónico, sin embargo, tiene efectos opuestos, suprimiendo al sistema inmunológico, abriendo paso al cáncer, a problemas cardíacos y a otras enfermedades. El estrés también afecta a la salud mental, llegando a dañar de manera permanente al cerebro. <sup>(6,13,24)</sup>

Se ha observado que la dirección, la magnitud, la duración y el tipo de factor estresante afectan de manera diferente a la función inmune. **TABLA. 19.** <sup>(1,2,61,101)</sup>

**TABLA.19. FACTORES ESTRESANTES QUE INDUCEN ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD**

- |   |
|---|
| - CALIDAD Y CANTIDAD DEL ESTIMULO ESTRESANTE                                    |
| - CAPACIDAD DE UN INDIVIDUO PARA ENFRENTARSE EFECTIVAMENTE AL EVENTO ESTRESANTE |
| - RELACION TEMPORAL ENTRE ESTRÉS Y LA ESTIMULACION INMUNOGENICA                 |
| - MUESTRA DE TIEMPO Y COMPONENTE INMUNE ESTUDIADO                               |
| - ANTECEDENTES AMBIENTALES  |
| - FACTORES DEL HUESPED SEXO, EDAD Y ESTADO NUTRICIONAL                          |

### I. PRINCIPALES CAMBIOS ESTRESANTES EN LA VIDA.

Hay una gran variedad de literatura sobre las consecuencias de la vida estresante que sugiere que los individuos quienes experimentan cambios negativos o importantes recientes en su vida, pueden incrementar el riesgo para una gran variedad de enfermedades, citadas en el punto 6.1. Entre los cambios más importantes se encuentran: Los factores psicosociales, la aflicción, depresión, divorcio, estrés de exámenes, etc.<sup>(1,2)</sup>

#### A) AFLICCIÓN O DUELO

Estudios epidemiológicos demostraron diferencias entre individuos casados y viudos, tanto en su salud física, como en la mental.<sup>(61)</sup> La viudez provoca pena o aflicción en los esposos, que ocasiona que aumente la morbilidad y mortalidad de los individuos, en comparación con la población general o con los parámetros antes del suceso, por lo que, hay intentos de explorar los mediadores fisiológicos que causan dichos cambios inmunológicos.<sup>(3,36,61)</sup>

En un estudio que intenta explicar lo anterior, se observó que meses después de la muerte de la pareja se encontró una respuesta inmune proliferativa pobre, aunque las cuentas totales de subgrupos de linfocitos, concentración de cortisol circulante, PI, GH y hormona tiroidea fueron normales, se incremento la susceptibilidad a enfermedades respiratorias.<sup>(36,62)</sup>

Algo parecido ocurre durante el divorcio, separaciones familiares y de pareja donde puede haber alteraciones en la salud mental y física, ya que, los valores pobres de la función inmune incrementan el riesgo y la susceptibilidad a enfermedades como la diabetes, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, SLE y cáncer, también descienden los valores de IgA, causado por lo tanto la aparición de cuadros gripales y por que no, quizá hasta caries.<sup>(62)</sup>

#### B. ESTRES ACADEMICO.

El estrés académico es un evento asociado con la inmunosupresión, que tienen implicaciones en el riesgo para enfermedades tales como la gripe y el herpes simplex, lo que se confirma por los siguientes estudios: Karl (Universidad de Yale), hizo un estudio con 1400 cadetes recientemente ingresados a la academia que presentaban estrés, observándose que estos adquieren con mayor frecuencia mononucleosis, presentándose en este caso en forma endémica e indicando inmunosupresión.<sup>(1,2,3)</sup>

Glaser de la Universidad de Ohio, también describe a un grupo de estudiantes universitarios, en los que el estrés disminuye la inmunidad y aumenta la susceptibilidad a enfermedades vírales. Jammont (universidad de Harvard), en un seguimiento de 70 estudiantes voluntarios, describe que una situación estresante provoca la disminución de los niveles de IgA en muestras de saliva.<sup>(3,36)</sup>

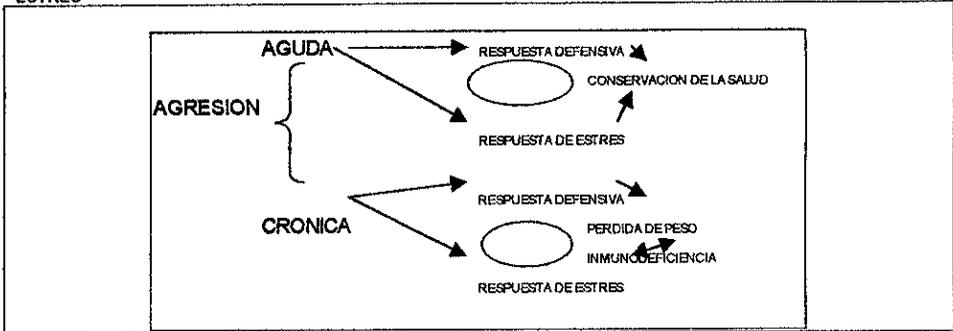
#### C. EL ESTRES DURANTE LA INFECCIÓN

Cuando las infecciones son agudas, la respuesta inmunológica y neuroendocrina tiene como resultado la protección del enfermo y de manera simultánea la conservación de un equilibrio entre las diversas reacciones bioquímicas que ocurren en el cuerpo, pero si las infecciones se prolongan, por lo general se pierde el equilibrio entre las 2 respuestas y los mecanismos defensivos al activarse en exceso se vuelven peligrosos, por ejemplo: la respuesta antiinflamatoria crónica (estrés) disminuye la eficiencia de la inmunidad, que puede propiciar la exacerbación del proceso infeccioso o la aparición de un nuevo padecimiento.<sup>(101)</sup>

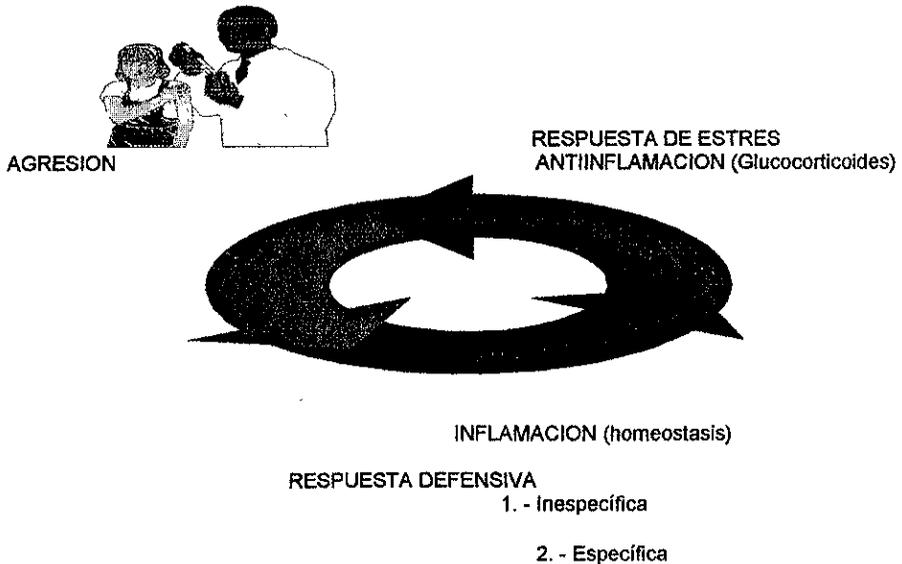
Durante las infecciones agudas o de respuesta inflamatoria, los principales mecanismos inmunológicos que intervienen son: el incremento en la producción de anticuerpos, activación de complemento, la apoptosis de células infectadas y la estimulación de células fagocitarias. FIG.23.

**FIG.23. ESTRÉS Y LA RESPUESTA INMUNE**

**A. LAS AGRESIONES AGUDAS PROVOCAN REACCIONES INFLAMATORIAS QUE PUEDEN SER MODULADAS POR EL ESTRÉS**



**B. CUANDO LA AGRESION FISICA, QUIMICA O BIOLOGICA ES AGUDA LA RESPUESTA DEFENSIVA INFLAMATORIA RESULTA MODULADA POR LA RESPUESTA AL ESTRÉS Y EL INDIVIDUO SE CONSERVA SANO**



En la infección crónica (estresante) o la neuroendocrina se singulariza por el aumento de la producción de cortisona y epinefrina a través de las glándulas adrenales, por medio de las cuales se modulan las reacciones inflamatorias de la primer respuesta, cuya función es recuperar la homeostasis.<sup>(101)</sup>

### **6.3. DEPRESION Y LA RESPUESTA INMUNOLOGICA**

Después de un fuerte suceso estresante el individuo se vuelve más susceptible y reacciona exageradamente incrementando la ansiedad y ocasionando la depresión en un rango que inhibe algunas manifestaciones de la respuesta inmunitaria, en tanto que los sujetos que se adaptan eficientemente al estrés muestran un incremento en la actividad de células NK.<sup>(1,2,36)</sup>

Por lo que la depresión es considerada un problema de salud pública asociado a daños inmunológicos, por ejemplo: Eleva el número de neutrófilos circulantes, disminuye el número de células NK y de linfocitos B y T, por lo tanto los pacientes deprimidos pueden estar en riesgo de enfermedades malignas o infecciosas, no obstante algunos resultados de los estudios son confusos, ya que la actividad de células NK fue disminuida solamente en hombres con depresión pero no en mujeres, lo que puede sugerir la intervención del sistema endocrino<sup>(1,2,63, 82)</sup>

Confirmando lo anterior, en pacientes con depresión se incrementa el título de anticuerpos para el Herpes Simplex (HSV-1) y el citomegalovirus en comparación con grupos de pacientes saludables y/o hospitalizados, lo que sugiere una reactivación de la infección latente del virus Herpes en el cerebro que a su vez, puede influir en la función de los neurotransmisores e implicarse en la patogénesis de algunos desordenes mentales.<sup>(1,2,3, 36 61)</sup>

Cabe señalar que cualquier anomalía endocrina en la depresión puede afectar a la función inmune, así como, también los agentes psicotrópicos (antidepresivos o depresivos) tienen efectos inmunológicos; al realizarse estos estudios se observaron que los efectos varían dependiendo de: La especie en estudio, la naturaleza de la respuesta inmune (*in vivo* o *in vitro*), la dosis, la duración

del tratamiento y de la oportunidad para poder administrar la droga en conjunto con la estimulación antígenica. <sup>(7,13,23,63,65)</sup>

Lo anterior sugería la importancia que tendría los efectos inmunosupresivos en los pacientes con SIDA, pero se observó que los síntomas de depresión no estaban correlacionados con los cambios en los linfocitos CD4 o CD8; después de la notificación de su estado de HIV, la reactividad inmunológica no cambió, a pesar de que presentaron alteraciones psicológicas como la aflicción y la depresión. Los resultados parecen ser confusos, porque aunque hay incrementos en la producción de corticosteroides característicos de la depresión y el estrés que afectan por su naturaleza misma a la respuesta inmune, en este caso, parece no afectar o sólo de manera transitoria a la respuesta inmunológica, pero aún faltan ser estudiadas otras variantes como los distintos parámetros inmunológicos, el tipo de virus, y la presencia de enfermedades oportunistas, etc. <sup>(24,27,67,73)</sup>

Se ha reportado que la psicoterapia y los grupos de apoyo a pacientes deprimidos mejoran los resultados del tratamiento, así como de la respuesta inmune, de tal forma que los pacientes con cáncer, mieloma maligno y otras se ven favorecidos ya que se acelera su recuperación. <sup>(7,24,27,29)</sup>

Por lo expuesto antes ahora se estudian las causas biológicas en lugar de las psicológicas para varias enfermedades psiquiátricas, en especial para aquellos casos que presenten principalmente depresión. <sup>(61,63)</sup>

#### **6.4. EL ASMA BAJO CONSIDERACION PSICONEUROINMUNOLOGICA.**

A principios del siglo XX se creía que el asma era una enfermedad psicológica, pero al ser una posición extrema no tuvo eco; posteriormente sólo se enfocó al campo fisiológico, pero aún, se observaba alguna relación con los cambios emocionales. Con el avance de métodos y de técnicas más sensibles se llegó a documentar que, factores psicológicos conducen a alteraciones en el control del broncoespasmo, lo que lleva a confirmar que hay interacción entre los aspectos inmunológicos y los psiconeurológicos en el asma. <sup>(2,13,66)</sup>

Estas interacciones se dan mediante la relación entre estresadores emocionales y síntomas físicos, todos los tipos de asma comparten el síntoma patognómico de broncoconstricción reversible, en la cuál los individuos presentan estrechamiento de las vías aéreas debido a la liberación de mediadores pertenecientes a la desgranulación de las células mastoides y de basófilos, que sugieren la afectación de los parámetros inmunes y de los niveles de IgE que pueden mantenerse normales o estar disminuidos. <sup>(66, 98, 99)</sup>

A pesar de los 1000 artículos que se publicaron en donde se examinan los factores psicológicos que afectan el curso y el tratamiento del asma, se requiere de más investigación para poder elucidar el mecanismo de acción de los estresadores emocionales que afectan los caminos de la IgE y de la respuesta inmune. <sup>(66)</sup>

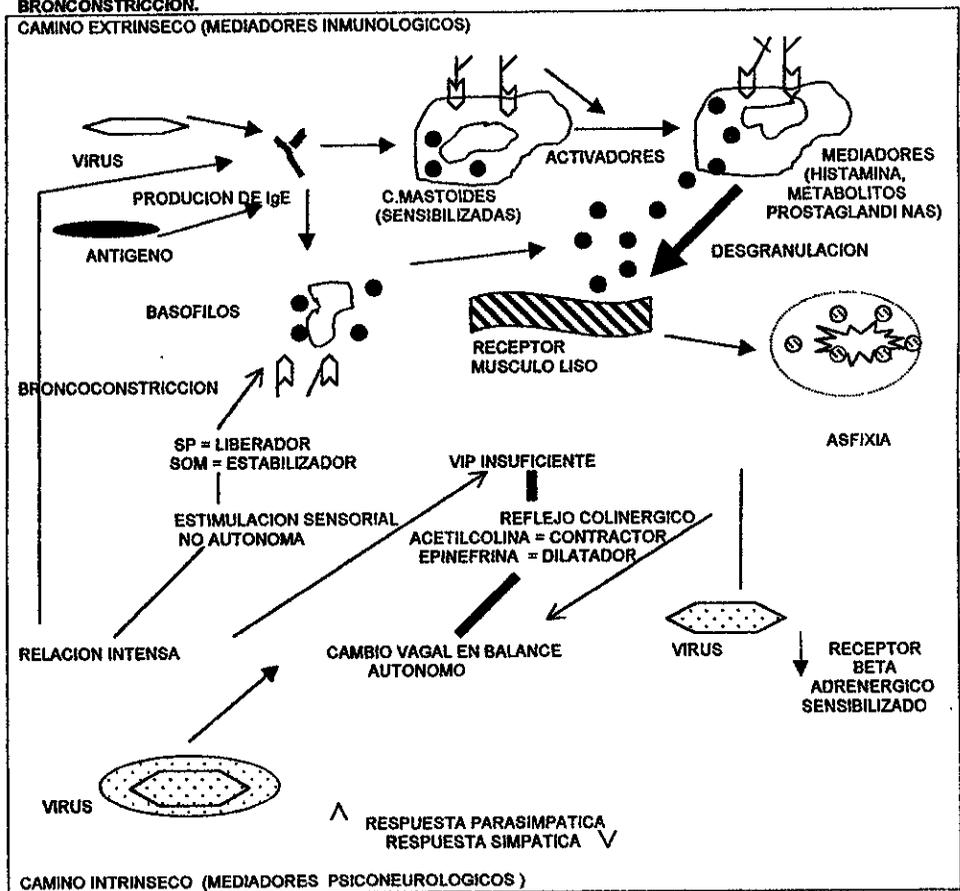
El mecanismo múltiple y los mediadores involucrados en la broncoconstricción, son una área de intensa especulación e investigación que llevaron a conocer la existencia de 2 caminos involucrados, el Inmunológico o extrínseco y el psiconeurológico o Intrínseco. FIG. 24. <sup>(66)</sup>

1) El camino inmunológico o extrínseco, se inicia por un incremento de la IgE por algunos antígenos específicos ambientales esta inmunoglobulina se une a las membranas de mastocitos y basófilo, posteriormente la interacción clásica antígeno-anticuerpo ocasiona la desgranulación de estas células y se liberan un gran número de mediadores de la broncoconstricción. (histamina, factor activador de plaquetas, metabolitos del ácido araquidónico y prostaglandinas) que estimula a los receptores del músculo liso iniciando de esta manera la broncoconstricción. <sup>(66)</sup>

2) El camino psiconeurológico o Intrínseco es a causa de las inervaciones de las fibras noradrenergicas, nervios sensores colinérgicos y por otros reguladores del SNC en las vías aéreas bronquiales, que forman el camino por el cual las experiencias psicológicas intensas pueden resultar en la reactivación de las vías aéreas provocando la broncoconstricción. <sup>(66)</sup>

El asma desde la perspectiva inmunológica y de susceptibilidad genética también interviene de manera importante con otros factores precipitantes como el ejercicio, el estrés, las infecciones y las emociones, que se encuentran bajo el marco intrínseco, por ejemplo: Un individuo con asma extrínseco que presenta broncoconstricción mediada por IgE específica y por la liberación de componentes de la desgranulación de las células, contrasta con el otro tipo de mecanismo donde los individuos tienen niveles normales o bajos de IgE que demuestran una historia clara de broncoespasmo inducido por el estrés.

**FIG. 24. RESUMEN ESQUEMATICO DE LOS MECANISMOS EXTRINSECOS E INTRINSECOS QUE CAUSAN LA BRONCOCONSTRICION.**



MC Faldeen (1969) confirma lo anterior ya que fue capaz de inducir asfíxia (condicionada) en un subgrupo de asmáticos alérgicos a los que les dio a inhalar supuestamente una sustancia para la cual ellos eran alérgicos, cuando lo que realmente inhalaban era una sustancia inerte. <sup>(86)</sup>

## 6.5. OTRAS INFLUENCIAS EN LA PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGIA

### A. CAMPO MAGNETICO.

Las células y organismos terrestres se encuentran bajo la influencia del campo geomagnético, lo que demuestra en realidad que los diferentes sistemas biológicos son magneto sensitivos. <sup>(8,14,15)</sup>

Se han realizado experimentos para investigar la relación inmune - neuronal, por ejemplo: En un estudio se usó un collar micromagnético implantando en el cráneo de la rata y se expuso a un campo magnético estático de 10 a 34 días, se observó que se producía una gran variedad de reacciones inmunes, además se incrementó la respuesta de las AFC, la formación de hemaglutinina, la hipersensibilidad, el número de linfocitos CD4, el tamaño del timo, disminución de linfocitos CD8 y se presentaron aumentos en la enfermedad de Arthus, la reacción inflamatoria retrasada, incidencia y severidad hacia EAE (encefalomiellitis alérgica experimental); el campo magnético también ejerce influencia reemplazadora en la ausencia de la glándula pineal o en la lesión del cerebelo. <sup>(14,15,17)</sup>

### B. INMUNOBIOLOGIA DEL LITIO

Las sales de litio son agentes farmacológicos en la atenuación y prevención de enfermedades maniaco depresivas y reacciona con un gran número de sistemas bioquímicos. *In vitro*, se observa que el litio activa linfocitos, afecta la granulopoyesis y modula la función de células inmunes. <sup>(8,14,45)</sup>

El cloruro de litio influye en los procesos inmunes vía el camino cerebral y es un potente inmunomodulador del tejido linfoide, relaciona la capacidad competitiva del litio con otros cationes en los sitios de la membrana, tiene la capacidad de cambiar conformacionalmente a los receptores, disminuye y bloquea la conductividad de iones sodio y calcio, además presenta actividad e inhibición enzimática, efectúa cambios metabólicos (neuronales y endocrinos), por lo que el litio ayuda a la elucidación de la existencia del circuito inmune-neuroendocrino. <sup>(8,14,45)</sup>

### C. INMUNOBIOLOGIA DEL OXIDO NITRICO.

El óxido nítrico es una molécula que opera por todo el cuerpo y consecuentemente su actividad se relaciona con el sistema inmune, por ejemplo: La inmunobiología del organismo o el metabolismo *in vivo*, induce la formación de óxido nítrico, el cual interviene con los mecanismos de la respuesta inmune humoral y abre la puerta de la posible participación del óxido nítrico en la inmunología. <sup>(8,14,45)</sup>

El óxido nítrico también es producido por las células de la microglia, cuando funcionan como fagocitos, lo que a su vez puede llegar a dañar a las células cerebrales y causar alguna alteración psicológica.<sup>(4)</sup>

### D. INMUNOBIOLOGIA DEL ZINC.

El zinc es un micronutriente esencial para el crecimiento de los seres vivos, participa en el metabolismo de los ácidos nucleicos y en la síntesis de proteínas. Dentro del grupo de las metaloproteínas se encuentran las metaloenzimas o complejos de enzima-zinc, en donde participa como activador o inhibidor de la reacción enzimática. <sup>(85,86)</sup>

La concentración de zinc en el organismo varía y con ello altera diversas funciones metabólicas y entre las manifestaciones clínicas de la deficiencia se encuentran: Retardo en el crecimiento, hipogonadismo, anemia, depresión e infecciones frecuentes, donde surge la idea de que el zinc este involucrado en la respuesta inmune. <sup>(83,84)</sup>

En un modelo de ratones a los que se les provoco estrés y en el que posteriormente se trataron de revertir los efectos del mismo, utilizando inmunomoduladores, se observó que al administrartes cantidades discretas de zinc o extracto tímico no se pudo modificar la hiperactividad de las glándulas suprarrenales frente a una agresión, pero si se logro mejorar la inmunocompetencia del animal, se previno infecciones, se atenuó la involución del timo, se normalizó la proliferación de linfocitos y redujo la mortalidad, maduraron ciertas subpoblaciones de linfocitos T que inician la síntesis de citocinas moduladoras; en el cerebro de los ratones se eleva la captación de zinc. <sup>(101)</sup>

El zinc participa directamente en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune y la deficiencia de este elemento puede causar alteraciones graves. **TABLA.20**

TABLA 20 ALTERACIONES INMUNOLOGICAS CAUSADAS POR LA DEFICIENCIA DE ZINC
ATROFIA DEL TIMO
DISMINUCION DE CELULAS T
DISMINUCION DE CELULAS DE BAZO
BAJA RESPUESTA PROLIFERATIVA A MITOGENOS
DEPRESION EN LA RESPUESTA A ANTIGENOS DE CELULAS T
QUIMOTAXIS DEFECTUOSA
DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD DE CELULAS NK
ACUMULACION DE CELULAS B INMADURAS
ALTERACION EN LA ACTIVIDAD DE LA HORMONA TIMULINA
AUMENTO EN LA PRODUCCION DE CORTICOSTEROIDES.

## **6.6 ESTUDIOS DE INTERVENCION PSICOLOGICA Y SU RELACION CON ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS.**

Las intervenciones reductoras del estrés se ven relacionadas con cambios en la función inmune, por ejemplo: Pacientes ancianos (Columbus Ohio) que fueron sometidos durante un mes a intervención psicológica mediante una relajación sucesiva, mostraron al final un aumento significativo en la función inmune celular (células NK y anticuerpos HSV-1) y una disminución de la sintomatología relacionada con la disminución de su estado depresivo. <sup>(62)</sup>

Durante un experimento se estudiaron los niveles plasmáticos de diferentes parámetros inmunes antes y después de un evento de intervención: Estudiantes elegidos al azar escribieron los eventos más traumáticos de su vida y se encontró al final del evento una respuesta proliferativa elevada hacia mitógenos de células T, comparado con los niveles antes del evento. <sup>(62,84)</sup>

En 1993 en la ciudad de Chile se realizó un estudio con niños pobres y desnutridos que relacionaba la salud y la enfermedad con los factores emocionales, aquí se observó un efecto benéfico al emplear la estimulación afectiva y psicomotora durante el tratamiento del niño desnutrido, efecto que se explicó por un mecanismo neuroendocrinoinmunológico. <sup>(3)</sup>

Otro ejemplo es el que proporciona el siquiatra Dr. Herbert Spiegel quien narra que: En un hospital se encontraba un enfermo del corazón que estaba a punto de morir, por lo que se llamó a un sacerdote el que por error fue a la cama de otro paciente que no estaba en peligro de muerte y en 15 minutos este muere. Para el Dr. Herbert un sentimiento negativo puede tener un impacto terrible en la salud; efecto conocido como *nocebo* (en oposición al efecto *placebo*, la idea de que pensamientos positivos mejoran la salud) fenómeno que explica desde las muertes por maldiciones hasta el caso de estudiantes de medicina que desarrollan la sintomatología de la enfermedad que están estudiando, según el Dr. Herbert por causa del *nocebo*, se agravan 60% a un 90%, problemas tan comunes como dolores de pecho y de cabeza, asma y enfermedades infecciosas. <sup>(21, 28, 60)</sup>

Por lo tanto la psicoterapia y otras intervenciones reducen el estrés y reportan consecuencias en la función inmune y en la salud, además existe evidencia que relaciona a la psicoterapia con pocas visitas al médico, pocos días de hospitalización y bajo costo médico. <sup>(3,84)</sup>

#### I. MEDITACION.

Se ha observado que por un levantamiento efectivo durante la meditación Trascendental o Yoga, se disminuye la actividad adrenocortical, los niveles de cortisol plasmático, la actividad de catecolaminas y la norepinefrina. Además se cree que la intervención psicosocial (Guía imaginaria, bioretroalimentación, relajación, etc.) puede ser benéfica en pacientes que presentan enfermedades terminales o que se encuentran altamente inmunocomprometidos, sobretodo cuando estos han perdido la esperanza de recuperación. <sup>(3,84)</sup>

Para comprobar lo anterior, se han realizado experimentos en pacientes con enfermedad neoplásica progresiva, a los cuales se les sugirió que crearan una imagen en su mente donde sus células NK y citotóxicas atacan y destruyen a las células tumorales, dando resultados sorprendentes, ya que se ha logrado mejorar la salud y la sobrevivencia de estos pacientes. <sup>(25)</sup>

Por lo tanto la relajación sola o asociada con imágenes es capaz de incrementar los valores de algunos parámetros inmunológicos. <sup>(25, 63, 84, 98, 100)</sup>

## II. EJERCICIO

El estrés que provoca el ejercicio físico es similar al producido por el estrés social, ya que ambos pueden inducir cambios en el sistema inmune de los humanos, tales cambios pueden traducirse como elevaciones de los niveles de hormonas neuroendocrinas, incluyendo Beta -endorfinas, catecolaminas y glucocorticoides, ya que en ambas situaciones se muestran cambios que pueden afectar al sistema inmune y llegar a ocasionar leucocitosis, alteración en los niveles de inmunoglobulinas IgA e IgM (la cual es transitoria) y altera los niveles de complemento.<sup>(25,62)</sup>

Durante el ejercicio la actividad de las células mononucleares eleva la producción de linfocitos y de IL-1, no obstante estas se ven poco elevadas, lo que es muy peculiar es el comportamiento de la IL-2, ya que esta se puede encontrar elevada o disminuida, Todos estos cambios son transitorios y van de minutos a horas para poder regresar a su nivel normal.<sup>(62)</sup>

El ejercicio y el sistema inmune forman un mecanismo retroalimentador para controlar la homeostasis del organismo, algunos reportes sugieren que el ejercicio incrementa el riesgo de enfermedades respiratorias, por lo que en algunos casos el tratamiento tradicional para estas y otras enfermedades infecciosas (poliomielitis, hepatitis etc.) es el descanso durante la enfermedad y posteriormente se recomienda durante el periodo de recuperación.<sup>(62)</sup>

Para comprobar que el ejercicio es inmunoestimulante se realizó un estudio con pacientes HIV+ y seronegativos, que se expusieron a un entrenamiento aeróbico y se comparó con un grupo control (sin ejercicio), los linfocitos B periféricos de sujetos seronegativos, durante las 10 semanas de entrenamiento mostraron un aumento de la blastogénesis, células B maduras, y linfocitos Th, mientras que ningún HIV+, mostró algún cambio significativo. Cabe señalar que tampoco hubo disminución alguna de los parámetros inmunes.<sup>(25,62,67,84,98)</sup>

## CAPITULO VII.

### DISCUSION.

En el presente trabajo monográfico se investigaron, coleccionaron, analizaron y discutieron diversos artículos a cerca de "Las moléculas que regulan las interacciones psíquicas, endocrinas, neuronales y genéticas con el sistema inmunológico". En estos artículos se pudo observar que las diversas interacciones entre los órganos y los sistemas juegan un papel muy importante en la homeostasis del organismo, ya que, todas las inervaciones nerviosas que regulan estas interacciones se encuentran distribuidas en los diferentes órganos inmunológicos en las que transitan y actúan un amplio rango de mensajeros químicos, entre ellos podemos encontrar a los neuropéptidos, neurotransmisores y a las hormonas que además de sus funciones también influyen en el proceso inmunológico.

Es interesante hacer notar lo que reporta la literatura a cerca del comportamiento de las conexiones de los mensajeros neuroendocrinos, tanto *in vivo* como *in vitro*, es decir; acerca de los estudios realizados *in vitro* se reporta que probablemente las conexiones de los mensajeros neuroendocrinos no son esenciales para el funcionamiento inmune, sin embargo estudios realizados *in vivo* reportan que si son necesarias para regular la función inmune y mantener la homeostasis, lo anterior demuestra que los estudios *in vitro* no siempre puede reflejar lo que sucede en el organismo, por lo que sería conveniente reevaluar su funcionamiento *in vitro* por las acciones que pueden ejercer los mensajeros *in vivo* y tener consecuencias en la homeostasis del organismo. Además resulta muy interesante y de gran valor que en diversos estudios reportan que se han encontrado receptores para neuropéptidos en la superficie de las células inmunes, de manera que los neuropéptidos influyen en el proceso inmune intracelular, en el cual también intervienen las citocinas, abriendo así la posibilidad de un camino bidireccional entre el sistema nervioso e inmune, tal y como lo confirman numerosos reportes en los que se menciona que el hipotálamo influye sobre los linfocitos T y en evolución de las células NK, por otro lado existen

suficientes evidencias de que los linfocitos T llevan receptores para morfina, encefalina y catecolaminas, las que a su vez llegan a afectar los sistemas neuroendocrino e inmune, ya que estos neuropéptidos además de su función neuroendocrina pueden también afectar la respuesta inmune de distintas maneras: Las catecolaminas en general impide la producción de IL-1, la NE y EPI alteran las distintas fases de la respuesta inmune, la EPI, dopamina y prostaglandinas disminuyen la capacidad de sintetizar moléculas señaladoras para la producción de células formadoras de anticuerpos, etc...

Como se mencionó en el capítulo 3 son sorprendentes los cambios neuronales e inmunes que se llevan a cabo tanto en las neuronas que sintetizan citocinas (La glia que es productora de IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IFN y TNF) como en los leucocitos y células mononucleares que pueden producir neuropéptidos similares a las endorfinas y son capaces de sintetizar POMC. También es sorprendente el hallazgo del nuevo mensajero denominado "Neuroleucina", el cual es reconocido tanto por el sistema inmunitario como por las células nerviosas (neuronas motoras) cuya acción es simultánea en la médula espinal y en los linfocitos B.

Es importante mencionar que las células inmunes en el cerebro además de sus funciones inmunomoduladoras también cuentan con funciones neuroendocrinas, de manera que cuando los linfocitos y macrófagos atacan al antígeno, al mismo tiempo envían señales (neuropéptidos como: ACTH, GH, TSH y hormonas reproductivas) por vía sanguínea al cerebro, el que a su vez producirá estas mismas hormonas y neuropéptidos para controlar la respuesta inmune y mantener la homeostasis del organismo (ver. Cap.4). A su vez el control neuroendocrino inmune puede llevarse a cabo por diferentes caminos:

A través de la regulación neuroendocrina de la secreción de hormonas hipotálamicas y pituitarias las cuales influyen en el sistema inmune de manera directa (por sus funciones propias neuroendocrinas) o indirecta (por medio de sus receptores en las células inmunes).

Un camino más es el de las hormonas suprarrenales, las cuales son reguladas por el eje HPA, el cual libera la corticotropina que propicia la síntesis de los glucocorticoides, los cuales a su vez generalmente deprimen la proliferación inmune y la secreción de mediadores inflamatorios (ver.4.6).

Además se ha observado que las hormonas gonadales ejercen efectos sobre las células inmunes tanto en adultos como durante la vida fetal, la progesterona es de naturaleza inmune depresiva y es requerida para evitar el rechazo materno-fetal, el rechazo a injertos y es caracterizada por actuar de manera agonista a los glucocorticoides. Los estrógenos funcionan como inmunoestimulantes en mujeres y se ve reflejado por el incremento en la formación de anticuerpos, células NK, etc. Los andrógenos en general son inmunosupresivos (ver. 4.5).

Como se ha podido observar en párrafos anteriores existe una gran relación entre el sistema inmune, el nervioso, el endocrino y los diversos estados emocionales tales como la depresión y el estrés, los cuales pueden llevar a un individuo a verdaderos cuadros patológicos; su efecto va a variar de un individuo a otro y esto va a depender de la capacidad para enfrentar las diversas circunstancias y eventos de su vida, es decir la capacidad de adaptación que tenga el individuo, ya que de lo contrario se ha observado que se pueden ver afectadas las células inmunes, alterando la susceptibilidad a infecciones y enfermedades .

Al igual que lo anterior existen reportes de como los factores psicosociales tienen efectos sobre la respuesta inmune, esto es respaldado por los estudios de intervención y psicoterapia, los cuales demuestran como los pensamientos positivos y cambios en las condiciones de vida, son inmunoestimulantes, afectando en forma positiva el mejoramiento y /o la recuperación de los individuos, por lo que la posibilidad de incrementar la función inmune es atractiva, ya que una gran cantidad de datos proporcionan la evidencia de que la intervención psicosocial, (tal como el caso del ejercicio) ofrece un gran futuro para los individuos con un compromiso inmune.

Los avances de la Inmunogenética al igual que el desarrollo de la Neuroinmunología, Endocrinoinmunología, Psiconeuroinmunología llevan consigo grandes beneficios y nuevas oportunidades para el estudio, diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades. Estos avances también van orientados al estudio de genes involucrados en la regulación del mecanismo inmunológico en la respuesta normal y en alteraciones que conducen a diversas enfermedades, por tal motivo es de gran importancia incluir a la Inmunogenética.

## CAPITULO VIII

### CONCLUSIONES

Antiguamente el sistema inmunológico había sido considerado autónomo y autoregulador, pero en los últimos años el concepto ha cambiando rápidamente, ya que ahora se tiene conocimiento que el sistema inmunológico presenta relaciones anatómicas y fisiológicas con otros sistemas del cuerpo, por lo que este puede ser afectado de manera benéfica o adversa, dependiendo esto de diversos factores tales como las influencias ambientales internas, externas, sociales o bien biológicas .

El organismo al recibir una agresión inicia una respuesta defensiva en la que participan los sistemas inmune, neuroendocrino, la genética y las interacciones psíquicas, la defensa efectiva contra el estrés o una infección aguda (agresión biológica), implica no sólo una respuesta inmune, si no también, una participación de hormonas, neurotransmisores, neuropéptidos, etc.

Lo anterior se conoce también como "síndrome de adaptación ", que puede ser generalizado o local, el que a su vez se encuentra condicionado por la acción del sistema hipófisis-adrecortical (Eje HPA), unido funcionalmente al sistema nervioso vegetativo. Bajo el influjo del estresador generalizado o local, la hipófisis comienza a segregar ACTH, que estimula la función de las glándulas suprarrenales, provocando en las mismas la elaboración intensa de la hormona tipo cortisona (glucocorticoides), que disminuyen la reactividad tisular, la reacción defensivo-inflamatoria, inhibiendo la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. Además, la hipófisis elabora somatotropina o (GH) que, por el contrario, provoca un aumento de la reactividad tisular, activando el proceso inflamatorio e inmune, todas reacciones biológicas que garantizan la resistencia, adaptación y defensa del organismo.

Sin embargo cuando el estrés o la infección se vuelve crónica, la respuesta defensiva multifactorial pierde una parte de su eficiencia y puede inducir un desorden hormonal e inmunológico, tan peligroso o más que la enfermedad primaria o aguda .

Como ya se mencionó en capítulos anteriores, las emociones pueden tener impacto en la salud, lo cual se debe a que se liberan moléculas que afectan al sistema inmunológico y dañan a los órganos o los tejidos, también se reportó que a través de la psicoterapia se dan remisiones de cáncer; algunos médicos consideran que un paciente deprimido o estresado tiene la capacidad de retardar su recuperación, acelerar la enfermedad o bien darse por vencido y morir.

Las interacciones entre el sistema inmune, el sistema neuroendocrino y el comportamiento, así como también las evidencias genéticas, forman una compleja red de comunicaciones de tipo bidireccional, esta relación fue objeto reciente de intensas investigaciones en los últimos 15 años (Aproximadamente más de 400 000 reportes).

El desarrollo en este campo conduce a la creación de términos como la NEUROINMUNOMODULACION, que se refiere a la influencia del sistema nervioso en la respuesta inmune, PSICONEUROINMUNOLOGIA, es el estudio de los efectos del estado psicológico en la función inmune y la NEUROENDOCRINOINMUNOLOGIA, es el estudio de las influencias neuroendocrinas en la función de células inmunocompetentes y del camino que puedan tomar para influir en la función neuronal y la actividad endocrina.

La comunicación de la cual ya hablamos puede inferirse a partir de la demostración morfológica, de la invasión de fibras nerviosas en los tejidos linfoides, que no sólo sirve de conexión con los vasos sanguíneos que modulan el tráfico celular, si no también para que por medio de la invasión actúen las hormonas liberadas por las células neuroendocrinas sobre los linfocitos con receptores para ellas, como lo sugieren algunos reportes la comunicación corre en ambos sentidos, por que también las células inmunes pueden producir en determinadas circunstancias hormonas pépticas o neurotransmisores, como ya mencionamos en la discusión.

Los efectos inducidos y sus consecuencias durante los estudios, muestran cambios cuantitativos de las inmunoglobulinas y linfocitos, tanto de incremento o de disminución, cuando se exponen a estrés psicológico, administración de hormonas, infecciones o lesiones quirúrgicas. Se realizaron estudios con modernas técnicas inmunológicas e histológicas, por lo que hay bases

sólidas para sugerir distintos modelos de comunicación entre los sistemas para una mejor comprensión y estudio de la neuroendocrinoinmunología.

Es difícil obtener conclusiones definitivas en humanos, por las dificultades en el diseño de experimentos y estudios, ya que por razones éticas, la mayoría de los estudios son realizados en animales, roedores y primates donde se incluyen los efectos del estrés agudo en la respuesta inmunitaria, los estudios en humanos están basados en observaciones clínicas donde se señala que factores psicológicos, en especial sucesos estresantes, influyen en el sistema inmune ocasionando un aumento en la susceptibilidad a ciertas enfermedades, lo que es el resultado de una alteración en la homeostasis del individuo.

Estudios neuropsiquiátricos en enfermedades inmunitarias, es una área que recibe poca atención, pero que sin embargo proporcionan gran información, por ejemplo: La terapia con IFN se caracteriza por la producción de un cuadro de depresión, fatiga, somnolencia, desorientación, letargía, etc.

De manera contraria a lo anterior, existen enfermedades psiquiátricas que alteran la inmunidad, por ejemplo los casos de depresión demuestran diversos efectos en el conteo de linfocitos, donde frecuentemente se encuentran disminuidos; en caso de los pacientes con esquizofrenia, la concentración de los linfocitos muestra cambios variables e inconstantes, los sistemas nerviosos, endocrino, inmune y la genética, forman una importante y nueva frontera en la investigación biomédica que requiere de mayor desarrollo.

En este trabajo se recopiló la información de más de 10 años a la fecha, buscando llegar a una monografía actualizada sobre el tema y a una conclusión que incremente el interés en investigar más para llevar a una aplicación útil en la medicina, para disminuir la mortalidad, la remisión de enfermedades y para acelerar la recuperación de la salud, que a su vez repercute en la reducción de gastos en la población afectada ocasionados por el tratamiento, la hospitalización, las visitas médicas, etc., que por lo tanto puede ayudar a solucionar algunos problemas de salud pública.

## CAPITULO IX.

### BIBLIOGRAFIA

1. - Alder R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology : Interactions between the nervous and immune system. *Lancet*. 345 (98942) ; 1995 January 14 th, pp 99-103.
- 2.- Reichlin S. Neuroendocrine: Immune Interactions. *New England Journal of Medicine*. 329 (17) , 1993 OCT 21 th , pp 1246-1253.
- 3.- Monckeberg F. Emotional Factors , Growth , Metabolism and immunity. *Revista Médica de Chile* . 1221 (1) . 1993 January . pp 106-116.
- 4.- Paterson P.Y: Molecular and cellular determinants of neuroimmunologic inflammatory disease. *Federation Proceedings* . 41 (9) , 1982 . pp . 2569-2576.
- 5.- Raine C. S ; Lee S; C.Scheinberg L.C. Adhesion molecules on endotelial cells in the cantral nervous system an emmerging area in the neuroimmunology inflammatory disease. *Clinical Immunology and Immunopathology* . 57 (2) . 1990 Nov . pp. 173-187.
- 6.- Besedovsky. Hugo, Del Rey Adriana and E.Sorkin. What do the immune system and the brain know about each other?. *Immunology Today* .Vol.4.No.12. 1983. pp.342-346.
- 7.- Vernon Riley, Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science*,Vol. 212.5. 1981 June, pp.1100-1109.
- 8.- Branislav D.Jankovic . Neuroimmunomodulation . From phenomology to molecular evidence. *Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994. pp.1-29.
- 9.- Cann .S.M. K.Lyson , S.Karanth. Role of cytokines in the endocrine system .*Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994. pp.50-61.
- 10.- Geen Vicent , Nadine Comann-Goffin. Network.Implications for central T cell tolerance of neuroendocrine functions.*Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994 .pp.85-93.
- 11.- .Stanisz M.Andrzej . Neuroimmunomodulation in the gastrointestinal tract.*Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994.pp.64-69.
- 12.- P.Lisson, S.Barni, G.Tancini. Pineal -opioid system interactions in the control of immunoinflammatory response. *Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994.pp. 191-195.
- 13.- V. Conelli . What is stress ? How does it correlate with the immune system ? .*Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994 . pp.213-215.
- 14.- G. Lombordi, S.Savastano. neuroendocrine axis and behavioral stress . *Annals of the New York. Academy of Science* .Vol.741. 1994 . pp.216-221.

- 15.- Falashi Paolo, Antonio Martocchia. Immune system and the hypothalamus-Pituitaria-adrenal Axis. *Annals of the New York Academy of Science* .Vol.741. 1994.pp223-235 .
- 16.- Blalock J.Edwin. Shared ligands and receptor as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine system . *Annals of the New York Academy of Science* .Vol.741. 1994.pp.292-295.
- 17.- Kelly S, Madden Patterns of noradrenergic innervations of lymphoid organs and immunological consequences of denervation. *Neuroimmune Network. Physiology and Disease*. Editor E.J.Goetzl.1989. pp.1-8.
- 18.- Borgenson Michele. Astrocyte modulation of central nervous system.Immune Response. *Neuroimmune Network. Physiology and Disease*. Editor E.J.Goetzl.1989.pp.55-65
- 19.- Hofman .Florence . Cytokines in central nervous system disease. *Neuroimmune Network. Physiology and Disease*. Editor E.J.Goetzl.1989.pp. 65-71.
- 20.- Sonia .A. Carlson and David Felten. Involvement of Hypothalamic and Limbic structure in neuronal. Immune communication . *Neuroimmune Network. Physiology and Disease*. Editor E.J.Goetzl.1989.pp 219 - 227.
- 21.- Greenberg ArnoldI. Brain immune pathway a regulating immunological functions and conditions immune response. *Behavior and Immunity.alan j. husband*. CRC.Press.1992 pp.3-11.
- 22.- Roger j.Booth and Kevin R. Ashbridge. implications of psychoimmunology for models of the immune system.*Behavior and Immunity.alan j. husband*. CRC.Press.1992. pp.13-23.
- 23.- O'Donell Maryanne . Endogenous Opiates. Natural killer cells and psychosocial in factors in early breast cancer. *Behavior and Immunity.alan j. husband*. CRC.Press.1992 pp.181-188.
- 24.- Hickie,Ian. Immune dysfunction in depressive disorders. *Behavior and Immunity.alan j. husband*. CRC.Press.1992 .pp.211-215..
- 25.- Harte Janet. Psychoneuroendocrine concomitants of the experience associated with running and meditations. *Behavior and Immunity.alan j. husband*. CRC.Press.1992. pp 43-50.
- 26.- De Souza, E.B. Webster. Corticotropin-releasing factor (CRH) and IL-1 receptors in the Brain-Pituitaria-immune Axis.*Psychopharmacol Bull*. 25 (3).1989. pp 229-305..
- 27.- Ironside J.W. The neurobiology of tumours and head injury, and the neurology neurosurg. 5(10). 1992 Feb. pp.16-21.

- 28.- Sternberg Em ^ Chorou. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Annals International Medicine*. 117 (10). 1992 Nov 15. pp 16-21.
- 29.- Waksam B.H. Psychoneuroimmunology. *Rhode Island Medical Journal*. 73 11). 1990 Nov. pp 555-559.
- 30.- Kordan C. Bihoreavc. Integrated communication between the nervous , endocrine and immune systems. *Hormonal Research*. Vol.31.(1-2) .1989. pp.100-94.
- 31.- Roberts J.E. Visible light induced changes in the immune response through and eye. Brain Mechanism. *Journal Photochem Photobiol* .Vol.29 (1) . 1995 Jul.pp.3-15.
- 32.- O'Dorisios, MS Wood . Vasoactive intestinal peptide and neuro-peptide modulation of the immune response .*Journal Immunology*.135 (2). 1985 .August .pp 7728-7968.
- 33.- Iacono R. P.Sandykn. Alzheimers disease and the pivotal role of the hypothalamus and the intrinsic opiod system.*Journal neuroscience* .32(3-4) ,1987 Feb.pp 710-714.
- 34.- Klimek R. Diagnosis and therapy of neoplasm as seen by atomic psthology. *Ginekol Pol*.60 (4). 1989. April. pp.235-240.
- 35.- Wiedermann. Shared recognition molecules in the brain and lymphoid tissues , The polypeptide meditol : Network of Phyconeuroimmunology *Immunology Lett*.16 (3-4).1987. December. pp 371-378.
- 36.- Stites P.Daniel. Inmunología Clínica y Básica. *Editorial Manual Moderno*. 1994.
- 37.- Roitt M.Ivan. Inmunología. *Editorial Salvat*. 2ª Edición . 1994.
- 38.- Ader R. Central neuronal circuits involved in neuronal inter - actions. *Psychoneuroimmunology*. *Academic Press*. New York. 2ª. Edition 1993 .pp. 3-19.
- 39.- Carr J.Daniel. and J. Edwin Blalock. Neuropeptide hormones and receptors common to the immune and neuroendocrine system. *Psychoneuroimmunology*. *Academic Press*. New York. 2ª. Edition 1991. pp 573-584.
- 40.- Felten Y.Suzanne and Felten David .Innervation of lymphoid tissue. *Psychoneuroimmunology*. *Academic Press*. New York. 2ª. Edition 1991. pp 27-53
- 41.- Kurt D. Ackerman, Denise L. Ontogeny and Senescence of noradrener -gic innervation of the rodent thymus and spleen. *Psychoneuroimmunology*. *Academic Press*. New York. 2ª. Edition 1991 pp. 71-112.
- 42.- Maurren. P.O. Grady. Long term effects of neuroendocrine / immune interactions during early development . *Psychoneuroimmunology*. *Academic Press*. New York. 2ª. Edition 1991. pp.561-569.

- 43.- Gotzel J.Edward. Production and Recognition of neuropeptides by cells of the immune . *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 263-278.
- 44.- Roszman. L.Thomas and Sonia Carlson. Neurotransmitters and molecular signaling in the Immune Response.*Psychoneuroimmunology* AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 573-575.
- 45.- Besedovsky.H.O.and Del Rey Adriana. Physiological implications of the Immune -neuro- Neurocrino. Network.*Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 589-604.
- 46.- Munck .Allan and Paul M.Guyre. Glucocorticoids and Immune Function. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 447-464.
- 47.- Joseph P. MC.Gillis. Immunologic of sustance P.*Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 209-220.
- 48.- Kelley S. Madden. Catecholamines action and immunologic reactivity.*Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 283-305.
- 49.- Gerard Renoux .Neocortex lateralization of immune function and of the activities of imuthiol, a cell specif immunopotentiator.*Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 127-141.
- 50.- Stead. Ronald . Interaction of the mucosal immune and peripheral nervous system. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 177-200
- 51.- Berton. Edward. Prolactin and immune function .*Psychoneuroimmuno -logy* . AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 403-424.
- 52.- John W.Haddan. First and second messengers in the development and function of thymus dependent lymphocytes.*Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 529-552.
- 53.- Hickey.F.William . T-Lymphocyte entry and antigen recognition in the central nervous system. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 149-169.
- 54.- Hall.Nicholas R.S. Thymic hormones and immune function :Mediation via neuroendocrine circuits. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 515-526.
- 55.- Maestroni.J.Georges . Role of the pineal neurohormone melatonin in the Psycho-neuroendocrine/immune network. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 495-511.
- 56.- Keith W. Kely. Growth hormone in immunobiology *Psychoneuroimmunology* . AcademicPress. New York. 2ª. Edition 1991.pp 377-396.

- 57.- Heijen J.Cobi.Corticotropin-Releasing and POMC in the modulation of immune function. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 429-444.
- 58.- Alan B. MC. Cruden and William H.Stimson. Sex hormones and immune function. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 475-486.
- 59.- Clifford A. Ottaway. Vasoactive Intestinalpeptide and immune function . *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 225-256.
- 60.- Robert Ader and Nicholas Cohen .The influence of conditioning on immune response. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 609-640.
- 61.- K.Janinec. Kielcolt-Gaser. Stress and Immune Function. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 849-864.
- 62.- Harvey B. Simon. exercise and human immune function. *Psychoneuro immunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 869-890.
- 63.- Marvin Stein. Depression and the immune system. *Psychoneuro - immunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 897-890
- 64.- Nicholas R.S. .Psychosocial Interventions and immune function. *Psychoneuroimmunology*. AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 1067-1078.
- 65.- Randolp.B.Schiffer.Behavioral sequelae of autoimmune disease. *Psychoneuroimmunology* . AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 1037-1078.
- 66.- Mrazek. David A. Asthma .Psychoneuroimmunologic considerations . *Psychoneuroimmunology* . AcademicPress. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 1013-1031.
- 67.- Freeman.Solomon.G. Psychoneuroimmunologic aspects of human immunodeficiency virus infection.*Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp
- 68.- Istvan Berczi . Effects of hypophysectomy on the immune function. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 339-366.
- 69.- Gorczynsky. M. Reginald. Conditioned immunosupresion. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 647-659.
- 70.- Dyck G. dennis. Immunopharmacological tolerance as a conditioned response. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 663-681.
- 71.- Ader Robert . Behavioral adaptations in autoimmune diseasesuceptible mice. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2<sup>a</sup>. Edition 1991.pp 685-705.

- 72.- Foster J. Michael. Autoimmunity and cognitive decline in aging and Alzheimer disease. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 709-739.
- 73.- Crinc Linda S. .Behavioral consequence of virus infection. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 749-765.
- 74.- Keller E.Steven. Stress- Induce changes in immune function in animals. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 771-784.
- 75.- Shavit Yehuda. stress- induce immune modulation in animals . *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 789-804.
- 76.- Bohus Bela. Psychoimmunology of social factors in rodents and other. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 789-804.
- 77.- Boyse A. Edward. Behavior and the major histocompatibility complex of the mouse. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 831-845.
- 78.- Friedman Herman. Immunosuppression by marijuana and components. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 931-950.
- 79.- Weiner Herbert . Social and psychobiological factors in autoimmune disease. *Psychoneuroimmunology* . Academic Press. New York. 2ª. Edition 1991.pp 955-1001.
- 80.- Labra N. Angelica. prolactina en la respuesta inmune. Tesis para obtener el título de Q.F.B. Fac. Química ,UNAM. 1993.
- 81.- Weiss, J:M. Behavioral and neuronal influences on cellular immune response: Effect of stress and IL-1. *Journal Clin. Psychiatry*.50. 1989. pp.43-55
- 82.- Marvin S.M. Stress, Depression and the Immune System. *Journal Clin. Psychiatry*.50. 1989. pp.35-42
- 83.- Resták R. The Brain , Depression and the Immune system. *Journal Clin. Psychiatry*.50. 1989. pp.23-26.
- 84.- Panerai e: Alberto. Problems y perspectives in the aproach to neuroendocrineimmunomodulation studies. *Annals of the New York. Academy Sciencis* .Vol.741. 1994. pp.81-83.
- 85.- Cunnane Stephen, Ph.D.. Zinc. Clinical and Biochemical significance. *Network.C.R.C. Press.Inc.* 1988.
- 86.- Franker P.J.Interralationships between zinc and immune function. *Federation Proceedings*.Vol.45.1986 pp. 1475-1479.
- 87.- Nora y Fraser. Genética Médica. *Prensa Médica Mexicana* 1990.pp.132-176.

- 88.- Guizar. V.J. Genética Humana. *Manual Moderno*. 1990. pp.132-176.
- 89.- Salamanca. F. Genética Humana. *ED. Panamericana*. 1988. pp.235-255
- 90.- Scriver P. Charles. The metabolic and molecular bases of inherited disease. pp.3879.
- 91.- Sid Gimán. MD. Neuroanatomía y neurofisiología . *Editorial Manual Moderno. 2ª Edición*. 1990
- 92.- Patrick J. The Gland Adrenal. *M.D. Elsevier* 1988
- 93.- Krieg and Co. Immunology tenets are being returned. *Horizons. No 29* .1996. August
- 94.- Garcia Tamayo. F. Zinc administration prevents wasting in stressed mice. *Archives of Medical Research. Vol.27. No.3. pp 319-325.*
- 95.- Tamayo, Terrazas. Palacios. Increment the enterobacterial common antigens in organ extracts from immunosuppressed mice. *Revista latinoamericana. Microbiol. 36*. 1994. pp.113-118.
- 96.- Calvo J.R, Pozo D. Functional and Molecular Characterization the VIP receptors and signal transduction in human and rodent immune system. *ADV. Neuroimmunology .England. Vol.6 (1)*. 1996. pp.39-47.
- 97.- Ottaviano. The neuroimmunology of stress from invertebrates to man. *Prog. neurobiol. 48 (4-5)*. 1996. Mar-Apr. pp 39-47.
- 98.- Anisman H. Neuroimmune mechanism in the Health and Disease .2 .Disease. *Can Med. Assoc. Journal*. 1996, Oct 15. pp.1075-82.
- 99.- Husson. D. Neuroendocrine system and immune response after confinement . *ADV. Space. Biol. Med. (U.S)*. 5. 1996. pp.93-13
- 100.- Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets present and future prospects. *Annals Neurology 37. Suppl. 1*. 1995 May. pp 52.
- 101.- Reyes. G., García Tamayo. Infecciones, Estrés e Inmunidad. *Ciencia y desarrollo*. Sept-Oct. 1996.
- 102.- Meza , Graciela. Neurobiología de los sistemas sensoriales. Capt. 1. *Edt. UNAM*. 1997. pp 3-22.

\* AGRADEZCO LA COLABORACION Y APOYO DE: EL DR. FERNANDO GARCIA TAMAYO Y DE LA MAESTRA EN CIENCIAS GRACIELA MEZA