

146



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EL ESTRES Y LAS INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO CENTRAL E INMUNE

296430

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA: ROSALBA TERAN FLORES



MEXICO, D. F.

2001



EXPL. LIB. NAC. MED. INGLES DEPART. CIEN.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 : Prof. Saturnino de León Chapa  
Vocal : Prof. Fernando García Tamayo  
Secretario : Prof. Patricia Elvira Barrón Ruiz  
1er. Suplente : Prof. Ignacio Camacho Arroyo  
2do. Suplente : Prof. Enrique Moreno Saenz

## SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio de Biología Molecular (Inmunología)  
Departamento de Biología  
Facultad de Química, UNAM

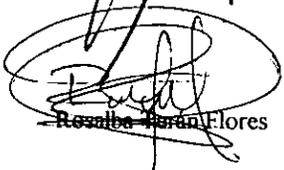
Biblioteca de la Facultad de Química  
UNAM.

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo proporcionado por la DGAPA-UNAM al proyecto No.IN-229799.

Asesor del tema:

  
Dr. Fernando García Tamayo

Sustentante :

  
Rosalba Barrón Flores

## Dedico este trabajo a:

- ◆ *A mis Papas por su apoyo, amor y confianza. Gracias.*
- ◆ *A mis hermanos por ser los mejores.*
- ◆ *A todas aquellas personas que me brindan su amistad; Alejandro Colín, Raul, Melissa , Yumei, Rafa, Selene.*
- ◆ *A Chuy Tere y Paola .Porque volvamos a Queretaro diario cada mes. Gracias por contar con su amistad.*
- ◆ *A todas las cravis: Ale aunque seas un poco aprensivas, Caro la que nunca se sale del buen camino, Emma la centrada, Martha la desubicada y Teresita por haberme aguantado toda la carrera y aun ahora. Esperando que nuestra amistad perdure por siempre y podamos seguir viajando y....jiji comprando!!!!.*
- ◆ *A Chuy por ser una gran amiga.*
- ◆ *A Laura: Gracias por considerarme tu mejor amiga.*
- ◆ *A mis compañeros de trabajo por brindarme toda su ayuda y apoyo. A Irma, Normita, Liz, Arturo y Liliana por compartir conmigo sus conocimientos y brindarme la oportunidad de trabajar con ustedes.*
- ◆ *En especial le doy gracias al Dr. Fernando García Tamayo por el Interés confianza y ayuda brindada ya que sin su ayuda no hubiera sido posible realizar este trabajo.*

## CONTENIDO

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. EL SISTEMA INMUNE</b>	<b>4</b>
2.1. Definiciones	
2.2. La digestión enzimática de los antígenos	
2.3. Los linfocitos	
2.4. La respuesta de los linfocitos	
2.5. Las respuestas humoral y celular	
2.6. Las respuestas tipo-Th1 y tipo-Th2	
2.7. Los linfocitos Th1 y Th2	
2.8. Las interacciones entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino.	
2.9. La autoinmunidad	
<b>III. LA RESPUESTA DE ESTRÉS</b>	<b>20</b>
3.1. El estrés como una respuesta de alarma y/o de adaptación	
3.2. Antecedentes históricos	
3.3. Las causas del estrés	
3.4. Los componentes de la respuesta de estrés	
3.5. Los tipos de respuesta de estrés	
3.6. Características de la respuesta de estrés	
3.7. Consecuencias deletéreas de la respuesta de estrés	
<b>IV. EL ESTRÉS OXIDATIVO</b>	<b>29</b>
4.1. Moléculas reactivas de oxígeno	
4.2. Anión superóxido o radical superóxido	
4.3. Peróxido de hidrógeno	
4.4. Radicales hidroxilo	
4.5. Ácido hipocloroso	
4.6. Óxido nítrico	
4.7. Efectos generales de las moléculas reactivas de oxígeno	
4.8. Efectos de ROS sobre el DNA	
4.9. Lipoperoxidación	
4.10. Reacciones de lipoperoxidación	
4.11. Defensas biológicas contra los radicales libres	
<b>V. EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SISTEMA INMUNE</b>	<b>47</b>
5.1. Antecedentes	
5.2. Las principales alteraciones	
5.3. Efecto de los corticosteroides	
5.4. Epinefrina	
5.5. La hormona del crecimiento y la prolactina	
5.6. El factor liberador de corticotropina	
5.7. Las citocinas y el estrés	

- 5.8. El interferón gamma
- 5.9. Los linfocitos Th1 y Th2
- 5.10. La modulación de la respuesta del tráfico de linfocitos

**VI. LOS PRODUCTOS DEL ESTRÉS Y LA BARRERA HEMATOENCEFALICA 60**

- 6.1. Las relaciones entre los tres sistemas
- 6.2. Las células inmunes del sistema nervioso central.
- 6.3. La barrera hemato-encefálica
- 6.4. La activación de las células de la microglía.
- 6.5. Hipocampo.
- 6.6. Hipotálamo

**VII LAS INTERACCIONES BIDIRECCIONALES DE LOS MEDIADORES 72**

- 7.1. Factor liberador de corticotropina
- 7.2. Las citocinas
- 7.3. Mineralocorticoides y glucocorticoides
- 7.4. Prostaglandinas
- 7.5. Dehidroepiandrosterona
- 7.6. Serotonina
- 7.7. Neuropeptidos
- 7.8. Vasopresina
- 7.9. Catecolaminas
- 7.10. Antígenos de histocompatibilidad
- 7.11. Otras citocinas
- 7.12. Neurotrofinas
- 7.13. Mediadores de la muerte celular

**VIII AUTOINMUNIDAD ANTI - SISTEMA NERVIOSO 87**

- 8.1. La presentación de antígenos y la formación de anticuerpos
- 8.2. El daño causado por los autoanticuerpos en el SNC
- 8.3. La autoinmunidad y el sistema nervioso central
- 8.4. Autoanticuerpos y enfermedades neurodegenerativas
- 8.5. La barrera hematoencefálica
- 8.6. La respuesta inmune contra los antígenos del SNC
- 8.7. El origen de los autoanticuerpos
- 8.8. Mecanismos que median las enfermedades autoinmunitarias
- 8.9. Las relaciones entre el estrés y la respuesta autoinmune anti-sistema nervioso

**IX CONCLUSIONES 104**

**X BILIOGRAFÍA 106**

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

---

En los últimos años ha aumentado considerablemente el conocimiento sobre las bases moleculares de la respuesta del sistema inmune. Por una parte se han identificado los ligandos y los receptores responsables de las interacciones bidireccionales que existen entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino, al mismo tiempo que se ha reconocido la existencia de una situación de equilibrio u homeostasis entre ellos y se ha definido el concepto de la inmunomodulación. Por la otra parte, se ha avanzado considerablemente en el estudio de la localización cromosómica de los defectos genéticos más frecuentes o más graves de la inmunidad y en la posibilidad de intentar medidas terapéuticas a través de la Ingeniería Genética, utilizando transplantes, moléculas recombinantes, adyuvantes o vacunas con DNA o con los idiotipos del sitio activo de los receptores de membrana. Todos éstos han sido episodios que han convertido a la Inmunología en una disciplina que está relacionada cada vez más estrechamente con la conservación de la salud y el mejoramiento de la calidad de la vida de las personas.

En este orden de ideas, algunos descubrimientos se destacan sobre los demás por lo novedosos o por la importancia que tienen en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que actualmente representan un reto, por su frecuencia o por su gravedad. Entre éstas se pueden mencionar algunos desórdenes del sistema nervioso central.

La asociación entre la respuesta del sistema inmune y la aparición de algunas enfermedades neurológicas es un hecho demostrado desde hace varios años. Se ha

podido demostrar un aumento en la autoreactividad de los linfocitos contra antígenos del sistema nervioso después de lesiones cerebrales por trombosis y además, la presencia constante de autoanticuerpos contra varios antígenos del sistema nervioso en pacientes con epilepsia, enfermedades degenerativas del cerebro, autismo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, etc.

Estos hechos han estimulado numerosas investigaciones y los primeros trabajos han logrado por lo menos definir dos clases de resultados. Primero, se ha comprobado que el estrés provoca la atrofia o lesión de ciertas zonas del cerebro y de los órganos linfoides. Segundo, se han identificado varios antígenos del sistema nervioso central contra cuyos epitopes reaccionan los autoanticuerpos.

Siendo el estrés una respuesta de adaptación relativamente frecuente, los resultados anteriores han sido considerados importantes y nuevos trabajos de investigación se han ocupado de explorar las repercusiones de los cambios que el estrés introduce en las interacciones habituales entre los sistemas inmune y nervioso.

Particular atención han merecido los trabajos que se ocupan de estudiar esos fenómenos en animales recién nacidos o de una edad temprana. En estos casos va latente el interés por encontrar las raíces de algunos desórdenes neurológicos de la edad madura o la vejez. Pero por otra parte, también parece interesante encontrar alguna forma de prevenir las consecuencias que los episodios de estrés en los niños pueden dejar para la edad adulta. Probablemente los casos que más llaman la atención son los niños maltratados o con infecciones graves y/o prolongadas.

El presente trabajo de revisión tiene como objetivo actualizar el tema de las interacciones entre los sistemas nervioso e inmune, así como reunir la literatura más reciente sobre la influencia del sistema inmune en las lesiones cerebrales secundarias al

estrés. El trabajo forma parte de una línea de investigación que, con la aprobación y el apoyo económico de la Dirección General de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), estudia desde hace años las relaciones que existen entre el estrés y la inmunidad.

## CAPÍTULO II

# EL SISTEMA INMUNE Y SU RESPUESTA

---

**2.1. Definiciones.** El sistema inmune reconoce todas las sustancias extrañas que logran penetrar al organismo e inmediatamente inicia una respuesta inflamatoria alrededor de ellos para rechazarlos. Los inmunógenos son las sustancias contra las cuales responde el sistema inmune. Esa respuesta se caracteriza por ser específica, diversa, con memoria, autolimitada y discriminatoria entre lo propio y lo extraño. La respuesta del sistema inmune ha sido dividida en una respuesta específica (adaptativa) y una respuesta inespecífica (innata).

La respuesta innata es la primera línea de defensa del organismo contra agentes infecciosos (bacterias, hongos, virus, parásitos) que tratan de penetrar al organismo, mientras que la respuesta inmune adaptativa se activa cuando las sustancias extrañas y los microorganismos del medio ambiente logran invadir el organismo a pesar de las barreras que representan los mecanismos defensivos innatos. Esta última situación generalmente origina una respuesta específica para cada patógeno y la aparición de linfocitos T y B que actúan además como células de memoria. Ambos mecanismos de defensa (innatos y adquiridos) actúan a través de varios componentes humorales y celulares, los cuales muchas veces interaccionan recíprocamente para dar una respuesta inmune apropiada.<sup>1,2,3</sup>

El sistema inmune está formado por un conjunto heterogéneo de células, de las cuales las más importantes son los linfocitos T y B. Las dos poblaciones provienen del tejido hematopoyético de la médula ósea, pero los linfocitos T migran desde la médula al timo donde ocurre su maduración, mientras los linfocitos B maduran directamente en la médula ósea y posteriormente migran hacia los ganglios linfáticos.

### COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNE

Componente	Sistema inmune inespecífico	Sistema inmune específico
Celular	Monocitos, granulocitos, macrófagos, células NK, células cebadas	Linfocitos T y B
Humoral	Complemento, proteínas de fase aguda, proteínas de choque térmico, receptores similares a Toll	Anticuerpos

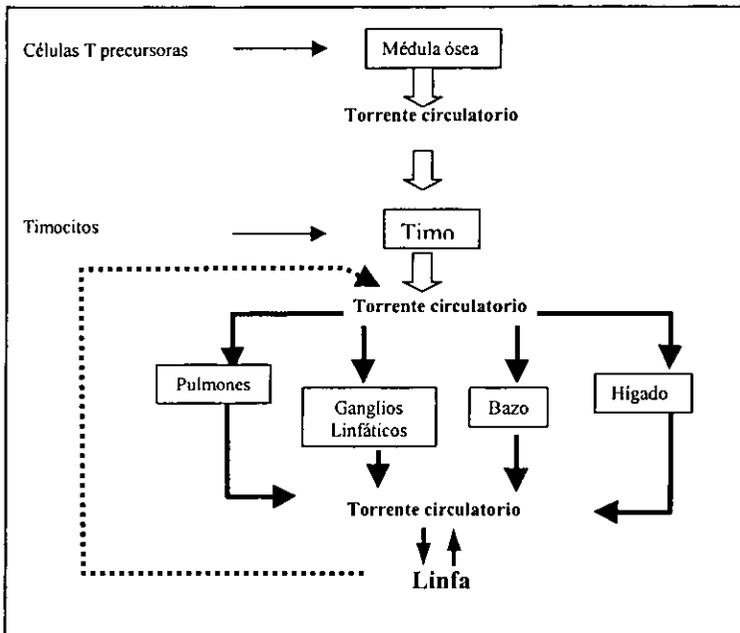
*Tabla 1. Componentes humorales y celulares del sistema inmune específico e inespecífico los cuales interactúan durante la activación del sistema inmune.*

Los linfocitos T y B existen solamente en los animales vertebrados y se encuentran repartidos por todo el organismo. Los animales invertebrados no tienen sistema inmune. Una gran proporción de los linfocitos se puede encontrar circulando en la sangre, pero muchos otros pueden abandonar los vasos sanguíneos y se encuentran infiltrados en los tejidos intersticiales o en los órganos linfoides, primarios o secundarios. Los órganos linfoides primarios son esenciales para el origen y la maduración de los linfocitos.

Los precursores de los linfocitos T que llegan al timo pasan por un proceso de selección que elimina las células autorreactivas, al mismo tiempo que los linfocitos T restantes terminan su maduración intratímica y posteriormente pasan a la circulación y

llegan a los órganos linfoides. Los folículos de los órganos linfoides secundarios, como los ganglios o el tejido linfoides asociado a la piel y las mucosas, son las principales estructuras donde se lleva a cabo la presentación de los antígenos y además son el lugar donde ocurre una activación y proliferación de los linfocitos B, que se multiplican con la colaboración de los linfocitos T.

### CIRCULACIÓN DE LOS LINFOCITOS T



*Fig. 1 Circulación de los linfocitos T en el organismo, desde su nacimiento hasta su interacción con los antígenos en los órganos linfoides donde ocurre una activación y proliferación de los linfocitos*

El trabajo fundamental del sistema inmune es individual y específico. El sistema de cada persona debe reconocer todas aquellas sustancias extrañas que penetran al organismo e iniciar contra ellas una respuesta específica para tratar de eliminarlas. Cada inmunógeno puede tener (según su naturaleza química y peso molecular) varios epitopes o determinantes antígenicos. Cada epitope está formado por un pequeño número de

aminoácidos o monosacáridos que son las porciones de la molécula que reaccionan con los receptores que tienen los linfocitos para reconocer los antígenos.<sup>2,3</sup>

**2.2. La digestión enzimática de los inmunógenos.** Durante cualquier infección, el sistema inmune es usualmente activado y combate el agente infeccioso a través de varios mecanismos diferentes. Como son fase de reconocimiento, fase de activación y fase efectora.

Para que el sistema inmune pueda reconocer los inmunógenos e inicie una respuesta específica contra ellos, primero los fagocitos deben proceder a digerir enzimáticamente los inmunógenos que han fagocitado. Una vez que los inmunógenos han sido reducidos a oligopéptidos, sus residuos que contienen los epitopes deben ser "presentados" sobre la superficie de la membrana de células que se han especializado en esa función y que, por lo tanto, se conocen como "células presentadoras de antígenos" o CPA. Las CPA más conocidas son las células dendríticas interdigitantes.<sup>4,5,6,7</sup>

Pero las células dendríticas no son las únicas que pueden presentar antígenos. Los macrófagos, las células de Lanhergans en la piel, las células dendríticas foliculares en los ganglios, las células interdigitantes del timo y los linfocitos B también son células presentadoras de antígenos. En algunos otros casos, las células epiteliales que se encuentran localizadas en diferentes tejidos también pueden actuar como células presentadoras de antígenos.<sup>6,7</sup>

La presentación de los inmunógenos (para que los puedan reconocer los linfocitos T CD<sup>4+</sup>) se lleva a cabo a través de las moléculas codificadas en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II. En cambio, los linfocitos T CD<sup>8+</sup> reconocen los

epítopes de los microorganismos a través de las moléculas de histocompatibilidad clase I que también están codificadas en el MHC. De una manera diferente, la presentación de esos mismos inmunógenos para que los reconozcan los linfocitos B no requiere la participación de los antígenos de histocompatibilidad propios.<sup>4,7,8</sup>

Solo después que los inmunógenos han sido presentados, sucede la etapa siguiente que es el reconocimiento de sus epítopes por los receptores de los linfocitos T y B aunque los linfocitos B no requieren forzosamente de presentación..<sup>3,9</sup>

La fase de activación va a ocurrir como una consecuencia del reconocimiento de los inmunógenos, y es donde los linfocitos proliferan y amplifican la respuesta protectora. Además los linfocitos evolucionan desde células cuya función básica es el reconocimiento de los inmunógenos a células que actúan eliminando inmunógenos extraños.

**2.3. Los receptores de los linfocitos.** Los linfocitos son las células más importantes del sistema inmune. Ellos tienen receptores de membrana que les permiten reconocer específicamente los epítopes o determinantes de todos los inmunógenos.

El receptor de los linfocitos T se conoce como TCR y el receptor de los linfocitos B se conoce como BCR. Cada vez que un receptor interactúa con su antígeno correspondiente, se activan enzimas cinasas en la membrana de la célula y se inicia una cascada de fosforilaciones que genera la aparición de segundos mensajeros.<sup>5,6,7</sup>

Después que los linfocitos utilizan esos receptores de membrana para "reconocer" los antígenos y una vez que han sido activados por los segundos mensajeros, se les considera como células "sensibilizadas". El linfocito que ha reconocido un antígeno aumenta rápidamente su tasa de multiplicaciones hasta formar una "clona" de células que

pasan a la sangre circulante y se reparten por todo el organismo. Ellos conservan sus receptores específicos y aumentan su producción de citocinas y de otras moléculas que son efectoras de la respuesta del sistema.<sup>1,10</sup>

**2.4. Las respuestas de los linfocitos.** La respuesta de los linfocitos se conoce como "la respuesta del sistema inmune". En condiciones normales, si las moléculas reconocidas son antígenos propios entonces la respuesta inmune es negativa, es decir los linfocitos paralizan su respuesta (anergia) y actúan como si no hubieran reconocido nada. Pero en el caso de que los antígenos reconocidos sean extraños al organismo del animal vertebrado, entonces los linfocitos inician una respuesta que rápidamente se convierte en una reacción inflamatoria focalizada. Los antígenos quedan atrapados en esa reacción y terminan por ser neutralizados, fagocitados o digeridos enzimáticamente. La finalidad de la respuesta del sistema inmune es eliminar del organismo (mediante respuestas inflamatorias) todos los antígenos extraños que hayan logrado penetrar en su interior.<sup>11,12</sup>

Cuando los linfocitos responden positivamente contra los antígenos propios entonces ocurre la pérdida de la tolerancia inmune contra ellos y se inicia una respuesta llamada autoinmune. Las respuestas autoinmunes pueden ser esporádicas, dirigidas a la "limpieza" de un tejido que ha sido dañado y sin un significado clínico evidente, pero en otros casos, esas mismas respuestas autoinmunes también pueden ser la causa de enfermedades graves tales como la diabetes, las anemias hemolíticas, las tiroiditis, etc.<sup>11,12</sup>

**2.5. Las respuestas humoral y celular.** Por las características de sus mediadores, la respuesta del sistema inmune ha sido dividida en (1) una respuesta humoral o de anticuerpos y (2) una respuesta citotóxica o mediada por células. La primera depende de los linfocitos B, mientras que la segunda depende de los linfocitos T citotóxicos (LTC). Sin

embargo, esta clasificación no es excluyente, porque varias otras clases de células participan como colaboradoras en cada una de esas dos respuestas del sistema inmune.

Entre las principales células que colaboran con las dos respuestas del sistema inmune se encuentran los linfocitos T colaboradores (llamados también linfocitos Th). Sus funciones son facilitar o modular las dos respuestas del sistema inmune. Según funcionen en uno u otro sentido, la subpoblación de los linfocitos Th ha sido subdividida en dos grandes grupos : (1) los linfocitos Th1 y (2) los linfocitos Th2.<sup>4,11</sup> Cada una de estas subpoblaciones de células linfoides produce citocinas diferentes. Según predomine la actividad de una u otra población, las respuestas del sistema inmune se pueden clasificar como de tipo-Th1 o de tipo-Th2.

**2.6. Las respuestas tipo-Th1 y tipo-Th2.** Los linfocitos Th1 tienden a ayudar las respuestas celulares de los linfocitos T citotóxicos y de los macrófagos, mientras que, simultáneamente, tienden a suprimir la respuesta humoral o de anticuerpos de los linfocitos B. En cambio, los linfocitos Th2 tienen un efecto contrario, es decir facilitan la respuesta de anticuerpos, pero tienden a suprimir la respuesta citotóxica que depende de los Th1.

Esos dos efectos diferentes de los linfocitos Th1 y Th2 dependen de la capacidad que ellos tienen para sintetizar y liberar al exterior diferentes cantidades de una moléculas solubles llamadas interleucinas (IL). Las IL son los mensajeros de la inmunidad.<sup>1,4</sup> Solo actúan sobre las células que tienen receptores específicos para ellas y generalmente son pleiotrópicas. Esto último quiere decir que simultáneamente pueden actuar sobre varias poblaciones de células distintas y estimular o suprimir varias funciones diferentes.

Los linfocitos Th1 producen principalmente IL-2 e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Mientras que los linfocitos Th2 producen principalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Cada uno de esos mediadores puede actuar sobre varias poblaciones de células.<sup>12,14</sup>

Por esas razones, actualmente existe una tendencia a clasificar la respuesta del sistema inmune en esos dos grandes conjuntos de células activadas. Unas formarían la respuesta tipo-Th1, caracterizada porque tiene estimuladas las células citotóxicas. Esta respuesta Th1 es muy efectiva como un mecanismo defensivo inicial, pero también se observa estimulada en el caso de varias enfermedades donde el sistema inmune provoca lesiones en los tejidos (reacciones de hipersensibilidad).

Las respuestas tipo-Th2 están caracterizadas porque tienen estimuladas la multiplicación y la diferenciación de los linfocitos B que son las células encargadas de la respuesta humoral. Los linfocitos B estimulados por las interleucinas se diferencian y transforman en células plasmáticas productoras de moléculas solubles llamadas anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig). Pero aún así, las interleucinas (IL) producidas en el curso de la respuesta tipo Th2 estimulan varias otras poblaciones celulares.

Una gran cantidad de células asociadas participan tanto en la presentación de los antígenos como en las respuestas tipo-Th1 y tipo-Th2.<sup>15</sup>

**2.7. Los linfocitos Th1 y Th2.** Los linfocitos Th1 y Th2 producen distintas clases de citocinas y por eso son diferentes las consecuencias de sus respectivas activaciones. Algunas de esas citocinas reclutan otras células, de modo que al final la respuesta inmune (tipo-Th1 o tipo-Th2) se vuelve heterogénea.

Entre las células responsables de las respuestas tipo-Th1 del sistema inmune, además de los LTC, se pueden mencionar las células asesinas naturales (NK) y los

macrófagos activados. Todas ellas son estimuladas por la IL-2 y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que son las principales citocinas que producen los linfocitos Th1. Las células Th1 a su vez son estimuladas por la IL-18 y la IL-12 producidas por las células dendríticas, por los queratinocitos y por los macrófagos presentadores de antígenos.<sup>14</sup>

En cambio, los linfocitos Th2 producen principalmente las interleucinas IL-4, IL-5 e IL-6, las cuales inducen la maduración y la transformación de los linfocitos B. Pero los linfocitos B no son las únicas células responsables de las respuestas tipo-Th2 del sistema inmune. Además de los linfocitos B y de las células plasmáticas, la respuesta tipo-Th2 incluye algunas veces a las células cebadas que liberan histamina y que son responsables de muchas reacciones alérgicas y, además, a los leucocitos polimorfonucleares (PMN) que son fagocitos muy activos y que liberan radicales libres y enzimas proteolíticas. Estas últimas células aparecen en la escena principalmente cuando los anticuerpos activan el sistema complemento y se liberan sus fragmentos biológicamente activos para la quimiotaxis.<sup>15</sup> Todo lo anterior se resume en la siguiente figura.

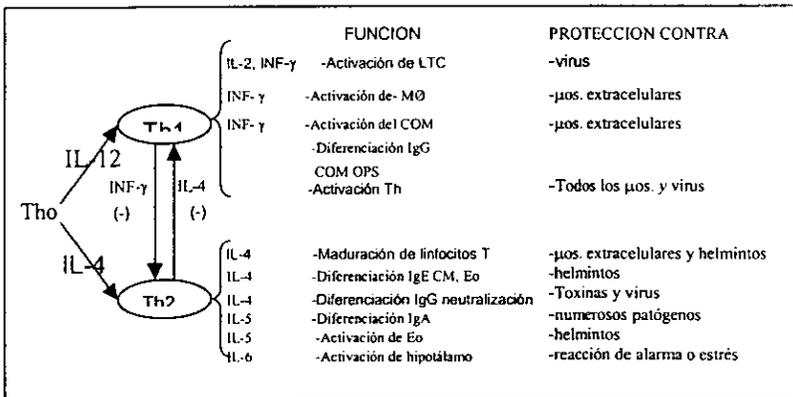


Fig. 2 Diferenciación de linfocitos T precursores, Th1 y Th2 debido a IL-4 e IL-12. Th1 y Th2 se distinguen por la producción característica de citocinas las cuales desempeñan distintas funciones en el sistema inmune, ( $\mu$ OS: microorganismos, M $\phi$ : macrófagos, COM: complemento, CM: células mastoides, Eo: Eosinófilos, OPS: opsonización)

De modo que, bien sea a través de células citotóxicas capaces de estimular la muerte celular programada (apoptosis) o de producir perforinas que hacen agujeros en la membrana de otras células, o bien sea a través de la respuesta humoral de anticuerpos que estimulan el sistema complemento, el caso es que la respuesta del sistema inmune provoca generalmente una reacción inflamatoria focalizada, alrededor de la cual se acumulan restos de células muertas, fibrina y residuos de la matriz extracelular. Al final de la respuesta del sistema inmune, la limpieza de este material la llevan a cabo los macrófagos.<sup>15</sup>

**2.8. Las interacciones entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino.** Se ha demostrado que los sistemas inmune, nervioso central (SNC) y endocrino están interrelacionados por una red bidireccional en el cual las hormonas y las interleucinas afectan el SNC y la actividad nerviosa es reflejada en cambios endocrinos e inmunológicos. Cada vez que los linfocitos del sistema inmune reconocen los antígenos presentados se inicia una respuesta, tipo-Th1 o tipo-Th2, que termina en una reacción inflamatoria focalizada en la cual también participan los productos de los sistemas nervioso y endocrino. Por lo general, en las personas sanas, estas respuestas están dirigidas contra antígenos extraños. Sin embargo, en algunos pocos casos, la respuesta del sistema inmune puede estar dirigida contra antígenos propios y entonces se conoce como una respuesta autoinmune, la cual puede provocar lesiones en algunos tejidos. En este último caso el daño tisular se califica como una reacción de "hipersensibilidad".<sup>16</sup>

Cada una de esas respuestas (fisiológica o patológica) del sistema inmune está modulada por los productos del sistema nervioso y del sistema endocrino. En algunos casos de hipersensibilidad se ha propuesto que la causa está en la pérdida de ese control que otros sistemas ejercen sobre el sistema inmune.

La respuesta del sistema inmune también influye sobre la de los dos sistemas que lo modulan. Esto significa que al final, entre los tres sistemas (inmune, nervioso y endocrino) existe una comunicación bidireccional.

Las interacciones entre los tres sistemas sólo son posibles porque entre todos ellos comparten mediadores y receptores que resultan comunes. Por ejemplo, aunque las interleucinas (IL) son un producto de las células del sistema inmune, otras células del sistema nervioso (como las células de la glía) y del sistema endocrino (como las células estrelladas de la hipófisis) también pueden producir algunas interleucinas. Simultáneamente, los receptores para las IL que se expresan abundantemente en los linfocitos, también pueden observarse en las neuronas del hipotálamo o en las células del sistema endocrino de varones y hembras. De modo que la producción excesiva de IL por el sistema inmune puede estimular y/o suprimir funciones en el hipotálamo y en el sistema endocrino.

La misma situación ocurre con relación a varias hormonas y sus receptores que no solamente se producen en el sistema endocrino sino también en las células del sistema inmune y del sistema nervioso. Por otra parte, también algunos neurotransmisores del sistema nervioso y sus receptores son producidos por las células del sistema inmune (como las células cebadas) y por las células del sistema endocrino.<sup>20</sup>

Todo esto significa que cada vez que ocurre un desequilibrio en la producción de algunos neurotransmisores o de algunas hormonas, se puede observar que esos cambios repercuten sobre las funciones del sistema inmune. La estimulación del sistema inmune, a su vez, provoca la liberación de interleucinas que influyen sobre las actividades de los otros dos sistemas.<sup>16</sup>

Se puede decir que entre los tres sistemas existe un estado de equilibrio o de homeostasis y que cualquier factor que lo afecte puede influir sobre la respuesta del sistema inmune. La literatura menciona las respuestas de estrés como el principal factor que contribuye a romper esa homeostasis.

Como hasta ahora se ha observado, está bien establecida la comunicación que existe entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune. Los factores endocrinos y los neurotransmisores que pueden alterar la función inmune y la respuesta inmune pueden alterar algunas funciones del sistema endocrino y del SNC. El efecto estimulador de las señales inmunes sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) está bien documentado y es importante en la restauración de la homeostasis después de una estimulación estresante.

Una posible vía de interacción entre el sistema inmune y el eje HHA se presenta cuando citocinas originadas de linfocitos y monocitos provocan la liberación de glucocorticoides por la glándula adrenal. Algunos estudios demuestran que IL-1 pueden actuar mediante una acción estimulante del hipotálamo que estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esto se demostró cuando al inyectar IL-1 se observa que hay incremento en los niveles del factor liberador de la corticotropina (CFR) del hipotálamo hacia la circulación. Pero otros investigadores en cambio demostraron que IL-1 actúa directamente en la hipófisis <sup>17,18</sup> (Fig. 3). Hasta ahora hay dificultad para entender cómo es que las citocinas pueden influenciar la actividad hipotalámica, ya que al menos en ratas no se ha encontrado que el hipotálamo tenga receptores para TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ó IL-6.<sup>3</sup>

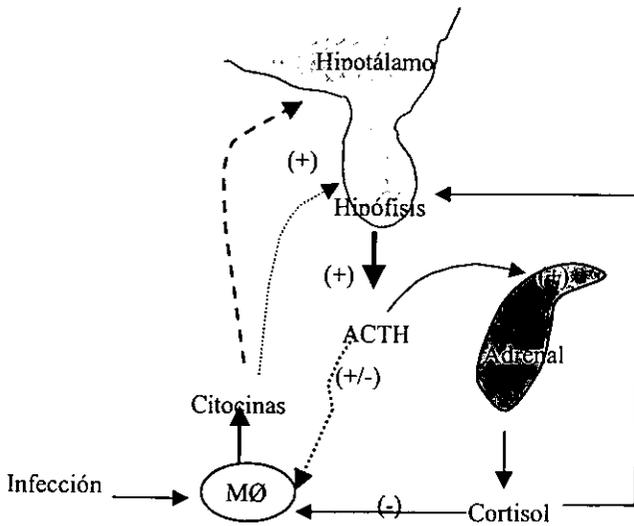


Fig. 3 Posible mecanismo de unión entre el sistema inmune y el neuroendocrino el lazo de retroalimentación puede ser iniciado por citocinas liberadas durante la respuesta inmune, estimulando estas la liberación de ACTH por la hipófisis, mediante una estimulación previa dada por el factor liberador de corticotropina en el hipotálamo o por una estimulación directa en la hipófisis.

Según la naturaleza y la intensidad de las señales de los linfocitos y de los macrófagos, cuando los niveles de las citocinas se incrementan en el torrente circulatorio pueden ocurrir varios cambios. Primero, el CFR almacenado en las terminales nerviosas del hipotálamo puede ser liberado bajo la influencia individual o combinada de las prostaglandinas (PG) y de las catecolaminas, del óxido nítrico y de un efecto de las citocinas mismas. Segundo, las neuronas del núcleo paraventricular que contienen el CFR pueden ser activadas directamente por citocinas o por la presencia de los neurotransmisores ya mencionados. Tercero, durante una estimulación inmune prolongada como es el caso del estrés crónico, se observan cambios en la hipófisis, lo que se cree que facilita la liberación o secreción de ACTH directamente o también se puede aumentar el efecto del CFR.<sup>18,19,20</sup> Algunos de estos efectos han sido cuestionados por varios grupos de investigadores.

Es difícil entender cómo es que las citocinas, siendo proteínas tan grandes pueden penetrar la barrera hematoencefálica e iniciar la cascada donde se liberan como productos finales los glucocorticoides. Se piensa que hay una alta probabilidad de que haya regiones donde no existe la barrera hematoencefálica. La otra explicación que ha sido propuesta es que las células de la glía (macrófagos) produzcan directamente *in situ* las citocinas que se mencionan.

Las células endocrinas e inmunes exhiben receptores comunes en su superficie, al mismo tiempo que ellas pueden producir y liberar al exterior una serie de mediadores que incluyen hormonas, neurotransmisores y citocinas. Esas propiedades contribuyen a una interacción bidireccional entre el sistema inmune y el endocrino. El reclutamiento en el tejido inflamado, de células que secretan  $\beta$ -endorfinas responsables de la analgesia periférica ilustra como hay una conexión neuroinmune.<sup>18,19</sup>

**2.9. La autoinmunidad.** Es uno de los desórdenes más frecuentes y graves de la respuesta del sistema inmune. Consiste en una pérdida de la tolerancia que habitualmente existe contra los antígenos propios. En esos casos el sistema inmune inicia una respuesta contra los epítopes de moléculas que están en su propio organismo. Las consecuencias pueden ser la destrucción de tejidos o el inicio de una cascada inacabable de reacciones contra tejidos propios que siempre están presentes.

Existen numerosas teorías para explicar la aparición de la autoinmunidad. Las más conocidas tratan sobre la ruptura de barreras que mantienen “secuestrados” (en sitios inmunológicamente privilegiados) algunos antígenos que podrían ser reconocidos como extraños por los linfocitos T y B. Las lesiones en el cerebro, testículos y algunos otros

tejidos "secuestrados" pueden ser el punto de partida para que la exposición de antígenos propios sea reconocidos por los linfocitos como extraños. Otra teoría comentada con frecuencia trata sobre un posible defecto en el proceso de eliminación o "selección" (en el timo) de las clonas de linfocitos T auto-reactivos. Si falla la eliminación de las células capaces de reconocer lo propio, entonces en cualquier momento ellas pueden dar inicio a las respuestas autoinmunes. Otra teoría propone que los linfocitos auto-reactivos siempre existen en el cuerpo de las personas sanas y que lo verdaderamente importante no es su presencia sino el que no se encuentren "anergizados". Cuando no se tiene o se pierde esa anergia entonces los linfocitos auto-reactivos son capaces de responder cada vez que reconocen los epítopes propios. Otras teorías, igualmente importantes, proponen que la autoinmunidad se inicia por infecciones provocadas por microorganismos que tienen antígenos "compartidos" con los de algunas células propias (en el cerebro, el corazón, etc.) y que la respuesta inmune contra los microorganismos generalmente se traduce en un desvío que provoca lesiones en los tejidos propios con antígenos iguales o similares.

Además de todas esas teorías para explicar la autoinmunidad, se ha propuesto que en su inicio también pueden participar diversos factores como las infecciones, el estrés, los cambios hormonales de la adolescencia, el envejecimiento, los defectos en la síntesis de algunas citocinas, la expresión aberrante de las moléculas de histocompatibilidad Clase II y varios otros. Lo más probable es que la autoinmunidad sea un proceso multifactorial y que existan algunos factores genéticos muy importantes que predisponen a su aparición. <sup>18,19</sup>

## CAPÍTULO III

# LA RESPUESTA DEL ESTRÉS

---

**3.1. El estrés como una respuesta de alarma o de adaptación.** El estrés es una respuesta de “alarma” que inician los sistemas nervioso y endocrino de los seres vivos, cada vez que éstos se encuentran en un medio ambiente hostil, cuando se sienten amenazados o creen estarlo y cuando sufren lesiones en diferentes tejidos de sus cuerpos. La respuesta de estrés se caracteriza por un aumento en la producción y la liberación de glucocorticoides en la corteza de las glándulas adrenales y de catecolaminas en varios núcleos del sistema nervioso central que transmiten señales al sistema nervioso vegetativo periférico.<sup>21</sup>

Cada respuesta corta de estrés coloca al individuo estresado en una situación de alerta que le permite defenderse mejor. Esto significa que la respuesta de estrés es benéfica. Sin embargo, cada vez que una respuesta de estrés se prolonga y se vuelve crónica, entonces esa respuesta inicial de alarma se convierte en una respuesta de “adaptación” (a un ambiente adverso), lo cual siempre resulta perjudicial para cualquier organismo.<sup>22</sup>

La respuesta de estrés agudo o de alarma es una reacción benéfica que estimula un complejo conjunto de funciones (mayor consumo de oxígeno o de glucosa, por

ejemplo) que son sumamente útiles para sostener la vida de cualquier organismo vivo que se encuentre amenazado o lesionado.<sup>23</sup>

Pero cuando la respuesta de estrés se prolonga y se vuelve crónica, entonces la producción prolongada de grandes cantidades de cortisona puede dar lugar a graves alteraciones en el organismo. Por otra parte, no es posible sostener indefinidamente una producción aumentada de catecolaminas. Si la respuesta de estrés resulta ser excesiva o inadecuada en magnitud y duración, se retarda el restablecimiento de la homeostasis y, en cualquiera de estos casos, afecta el estado general de salud y puede ser responsable del inicio de varias patologías.<sup>24,25,26,27</sup>

Cuando la respuesta de estrés es favorable, algunos han decidido llamarla "eustrés". En estos casos la respuesta se caracteriza por episodios autolimitados, de corta duración, que generalmente solo aumentan el estado de alerta del individuo amenazado o lesionado. En otros casos resultan de naturaleza antiinflamatoria y son benéficas porque ayudan a reparar los daños que han ocurrido en los tejidos. Cuando la respuesta al estrés es desfavorable, algunos han decidido llamarla "diestrés". En estos casos la respuesta agrava lesiones tisulares preexistentes o puede provocar la aparición de otras nuevas lesiones. Esto último es lo que sucede cada vez que se instalan estimulaciones estresantes prolongadas.<sup>28,24,29</sup>

**3.2. Antecedentes históricos.** Cannon fue el primer investigador que observó la respuesta de alarma que desencadenaba un estímulo amenazante. Varios años más tarde, Selye fue el primero en buscar la expresión que definiera la "tensión nerviosa" ocasionada por estímulos adversos al organismo, designando al síndrome con el término "estrés". Él pensaba que el estrés cesaba únicamente al momento de morir, debido a que

durante toda la vida nos enfrentamos continuamente a efectos adversos al organismo.<sup>24,25,30</sup>

Los trabajos de Cannon y Selye aportaron resultados distintos pero que fueron sumamente útiles. Cannon observó la participación de las catecolaminas durante la respuesta al estrés. Selye en cambio, comprobó el aumento de tamaño de las glándulas adrenales y enfatizó además el efecto de los corticoides, a los cuales atribuyó la formación de úlceras gástricas y la hipoplasia del tejido linfoide. Con el paso del tiempo los términos de las dos definiciones han estado cambiando, pero el significado continúa siendo el mismo.<sup>20,23,26</sup>

**3.3. Las causas del estrés.** La respuesta de estrés puede ser inducida por una diversidad de factores, los cuales pueden ser clasificados como físicos, biológicos, químicos y psicológicos.

Entre los principales factores estresantes físicos se pueden mencionar: el calor excesivo, los cambios de clima, el frío excesivo, el ruido que molesta, el ejercicio intenso, la contaminación ambiental (niveles elevados de ozono, por ejemplo), las quemaduras, las cirugías y cualquier clase de herida, etc.<sup>27,28,29</sup>

Entre los principales factores estresantes biológicos están las infecciones causadas por bacterias, hongos, parásitos y virus, así como las toxinas de los mismos. El envejecimiento y el embarazo pueden llegar a ser factores estresantes.<sup>26,28</sup>

Entre los principales factores estresantes químicos se encuentran la exposición a sustancias tóxicas y radiaciones ionizantes, la liberación excesiva de radicales libres, etc.

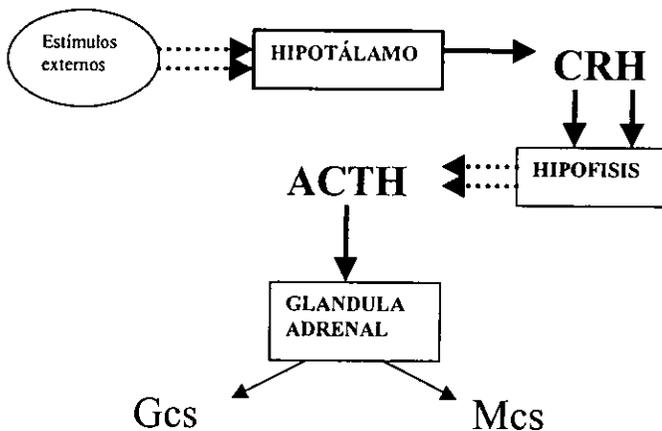
Entre los principales factores estresantes psicológicos se pueden mencionar la depresión, el miedo, los periodos de exámenes entre los estudiantes, las preocupaciones, el desempleo, la pérdida de la autoestima, la proximidad de la muerte, la enfermedad de los familiares, etc.<sup>18,30,31</sup>

Los factores que provocan una respuesta de estrés ejercen siempre la misma estimulación del sistema neuroendócrino. Una parte de esa respuesta consiste en la estimulación del eje HHA, lo cual ocurre en varias etapas. Primero, en el hipotálamo se provoca un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de catecolaminas. Segundo, a continuación, la CRH del hipotálamo estimula las células de la hipófisis y aumenta así la liberación de la hormona adrenocorticotropica (ACTH), al mismo tiempo que las catecolaminas estimulan las primeras neuronas del sistema nervioso autónomo. Finalmente, en tercer lugar, la ACTH pasa a la sangre y ocasiona un aumento en la liberación de glucocorticoides en la corteza de las glándulas adrenales, al mismo tiempo que los mediadores del sistema nervioso autónomo provocan una serie de alteraciones vegetativas.<sup>32,33</sup>

**3.4. Los componentes de la respuesta de estrés.** Los componentes centrales del eje HHA que provocan la respuesta de estrés son conjuntos de neuronas que están localizadas en el hipotálamo y en el tallo cerebral. Las principales son (1) las neuronas que producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH), (2) las neuronas Arginina-Vasopresina (AVP) en el núcleo paraventricular y del hipotálamo, (3) las neuronas del núcleo parabrancial y paragigantocelular de la médula, (4) las neuronas catecolaminérgicas del *locus coeruleus* (LC), (5) varios otros grupos celulares principalmente de neuronas noradrenergicas (NE) y (6) el sistema simpático-LC/NE.

Los componentes periféricos de la respuesta de estrés son (1) el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), (2) el sistema simpático-adrenal y (3) los componentes del sistema nervioso parasimpático.<sup>34,35,36</sup>

Cada vez que el organismo reconoce un estímulo estresante, en el hipotálamo se produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el nonapéptido Arginina-vasopresina los cuales estimulan sinérgicamente a la glándula pituitaria para que ésta secrete la ACTH. Esta hormona pasa a la sangre y estimula la secreción de cortisol principalmente por la corteza adrenal. En el dibujo siguiente (fig. 4) se esquematizan estas reacciones sucesivas que se conocen como la estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA).<sup>23,33,35</sup>



*Fig.4. La producción de glucocorticoides (Gcs) y mineralocorticoides (Mcs) ocurre después de un estímulo estresante, que ocasiona la producción de CRH que actúa estimulando en la hipófisis la liberación de la ACTH que a su vez provoca la activación de la glándula adrenal.*

Sin embargo, una exposición prolongada a factores estresantes no está asociada con niveles progresivamente elevados de cortisol en la sangre. Los estudios realizados en monos han mostrado que si bien es cierto que una primera exposición al estrés eleva

la producción de cortisol, en el caso de que éste se prolongue o se repita, una subsecuente exposición generalmente va acompañada de una declinación en la respuesta de cortisol. Se puede decir, por lo que se ha observado en algunos animales, que cuando el estrés se prolonga ocurre una "sensibilización" a la respuesta de los corticosteroides.<sup>36,37</sup>

**3.5. Los tipos de respuesta de estrés.** Se han observado dos tipos principales de respuesta de estrés (aguda y crónica), que dependen del tiempo durante el cual actúa el factor que provoca el estrés. Por consiguiente, estas dos clases de respuesta pueden tener consecuencias a largo plazo, aunque tienen efectos distintos sobre el organismo.

El estrés agudo está provocado por eventos esporádicos que son percibidos de una manera sobresaliente. En cambio, el estrés crónico está provocado por estímulos continuos, cuyas consecuencias pueden ser exacerbadas por el uso del tabaco y el alcohol y reducidas por el ejercicio moderado. El estrés crónico se observa como fatiga, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad y hostilidad, así como un aumento en la susceptibilidad a las infecciones.<sup>30,38</sup>

**3.6. Características de la respuesta de estrés.** El síndrome del estrés recibe e integra una gran cantidad de componentes neurosensoriales, olfatorios, auditivos, gustativos, a través de neurotransmisores, hormonas, citocinas y otros mediadores. Cada vez que un organismo vivo se encuentra rodeado por un medio ambiente hostil siempre se va a observar que inicia una respuesta inespecífica neuroendocrina que está caracterizada por una estimulación del hipotálamo que va seguida de una activación del eje HHA y por la activación del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático.<sup>28</sup>

Esa estimulación tan amplia aumenta la producción de algunos neurotransmisores, catecolaminas, glucocorticoides y citocinas por los sistemas, nervioso, endocrino e inmune. Se sabe que los glucocorticoides y catecolaminas son los mediadores claves en la respuesta que sigue a la percepción y el manejo de los estímulos estresantes.<sup>17</sup>

**3.7. Consecuencias deletéreas del estrés.** Hace aproximadamente 60 años Selye descubrió que el estrés no puede únicamente representar una respuesta de alarma y de protección sino que también puede causar daño al organismo. Aunque el objetivo del estrés es conservar la vida y favorecer la permanencia del individuo en un medio hostil, la respuesta a veces implica algunos riesgos. En algunas ocasiones el estrés ocasiona una pérdida del equilibrio que habitualmente existe en las interacciones entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico. Ese desequilibrio se debe principalmente a un aumento en la liberación de las sustancias que normalmente son producidas en el eje HHA. Aunque el desequilibrio se presenta en todo el cuerpo, las consecuencias son particularmente notables en el sistema inmune y el cerebro, debido a que las hormonas liberadas encuentran una gran cantidad de receptores para ellas en algunos sitios blancos del sistema inmunitario y cerebro, como el timo y la región del hipocampo.<sup>27,30,32,33.</sup>

Cuando el estrés se prolonga y se convierte en crónico, se afectan principalmente las funciones cerebrales, particularmente las que dependen del hipocampo, (el cual esta involucrado en la memoria) porque sus células tienen un alta concentración de receptores para cortisol. Esta hormona suprime el mecanismo normal del hipocampo, que interviene en la memoria a corto plazo. Afortunadamente los efectos son reversibles y relativamente de vida corta. Pero desgraciadamente, el estrés puede causar atrofia de las dendritas de las neuronas piramidales, en la región CA3 del hipocampo a través de un mecanismo que involucra neurotransmisores glucocorticoides y aminoácidos excitatorios como el ácido

glutámico, cuya producción está aumentada durante y después del estrés. La atrofia del hipocampo es reversible si el estrés es de corta duración, pero si el estrés resulta un episodio prolongado que dura meses o años, entonces puede matar las neuronas hipocampales. Los glucocorticoides median estos efectos por aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citoplasma de las neuronas del hipocampo, siendo estos iones entonces los que desempeñan un papel clave en la destrucción así como en el proceso plástico de las neuronas hipocampales.<sup>16,32,33</sup>

Inmunológicamente, el estrés crónico afecta varios parámetros inmunes, como es la actividad de las células asesinas naturales (células NK, por *Natural Killer cells*), la proporción de células T  $\text{CD4}^+$  y  $\text{CD8}^+$ , la producción de interferón-gamma y la linfopoyesis. Estimula también el crecimiento y las metástasis de tumores, la aparición de autoinmunidad y la susceptibilidad a infecciones. Además en muchos casos incrementa la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad retardada.<sup>38</sup>

Hay una concurrente inhibición de algunas funciones como son comportamiento sexual, alimentación, crecimiento y reproducción. Otros componentes de la respuesta de estrés crónico incluyen: aumento de la respiración, de la presión sanguínea y del bombeo de sangre por el corazón y un incremento en la redirección del oxígeno y nutrientes hacia ciertos tejidos como el muscular, que requieren energía adicional para funcionar con el estrés.<sup>39</sup>

Experimentos con ratas y humanos ancianos muestran que después de un estímulo estresante se elevan los niveles de glucocorticoides, los cuales tardan más en volver a sus niveles normales que su homólogo joven.<sup>40,41</sup>

# CAPÍTULO IV

## ESTRÉS OXIDATIVO

---

4.1. **Moléculas reactivas de oxígeno.** Las especies reactivas de oxígeno (ROS), conocidas también como "radicales libres", son productos genotóxicos y citotóxicos que se generan durante el metabolismo de las células, particularmente de las células que fagocitan y cuya producción se encuentra normalmente en equilibrio con la síntesis de las enzimas antioxidantes. <sup>42</sup>

El metabolismo celular normal implica un balance perfecto entre la producción de ROS y la síntesis de sustancias anti-oxidantes. Este último es un mecanismo de defensa contra los efectos tóxicos de esas moléculas. Sin embargo, la toxicidad de las ROS no siempre puede ser neutralizada. Algunas veces es posible que la formación de ROS sea excesiva y en otras ocasiones se puede observar que la defensa antioxidante anti-ROS resulta insuficiente o inefectiva. En todos estos casos por lo general se presenta un desequilibrio que da como resultado lesiones tisulares y una estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Esta situación ha sido denominada "estrés oxidativo". <sup>42</sup>

Sin embargo, conviene insistir en que la formación de ROS es un proceso fisiológico indispensable para la vida. La oxidación es esencial para la producción de la energía que las células necesitan. Los radicales libres (ROS) son importantes porque actúan como mediadores para la transferencia de electrones en varias reacciones bioquímicas, de allí que ROS desempeñe una función relevante en el metabolismo de los

seres vivos. Las mitocondrias de las células son la principal fuente de ROS ya que durante la respiración celular 1-3% de electrones de alta energía escapan de la cadena transportadora de electrones mitocondriales y reaccionan con oxígeno para generar ROS.<sup>43,44,45</sup>

La producción de ROS ocasiona un decremento del glutatión (GSH), incrementándose así los niveles de radicales libres, que estimulan los canales iónicos y causan niveles altos de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, el cual activa enzimas, proteasas y lipasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  que pueden provocar la muerte celular (apoptosis o necrosis).<sup>41,46,47</sup>

Se conocen varias especies reactivas de oxígeno que son radicales tales como el radical superóxido [ $\text{O}_2^{\cdot-}$ ] y el radical hidroxilo [ $\cdot\text{OH}$ ] y otros que no lo son, tales como el peroxinitrito [ $\text{ONOO}\cdot$ ], el peróxido de hidrógeno [ $\text{H}_2\text{O}_2$ ], el oxígeno singulete [ $^1\text{O}_2$ ] y el ácido hipocloroso, todos ellos reconocidos como mediadores agudos de las reacciones inflamatorias.<sup>48,49</sup>

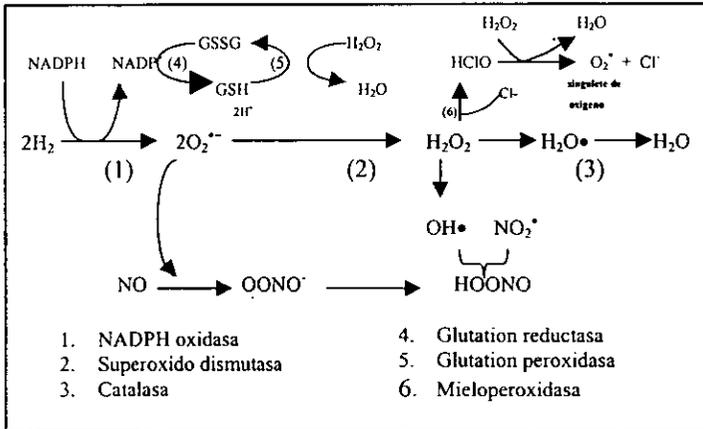


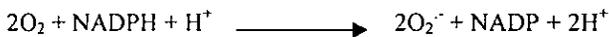
Fig. 5. producción de especies reactivas de oxígeno y mecanismo de acción de los antioxidantes.

En los últimos años ha aumentado el número de estudios sobre el significado biológico de los radicales libres y se han formulado varias teorías que sugieren que los radicales libres (ROS) causan daño oxidativo a lo largo de toda la vida de los individuos, particularmente durante el envejecimiento. Numerosos trabajos han confirmado que tanto en los humanos como en los roedores se pueden encontrar frecuentemente modificaciones de las proteínas y de los lípidos de membrana a causa del estrés oxidativo.

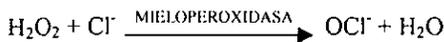
Los sistemas enzimáticos que generan las moléculas reactivas de oxígeno son:

1. el sistema oxidativo de NADP<sup>+</sup>/NADPH+ H<sup>+</sup> o piridín dinucleótido y
2. el sistema oxidativo de la mieloperoxidasa.

El primero está acoplado a la membrana celular donde cataliza la siguiente reacción :



La actividad del segundo sistema enzimático se puede apreciar en las células que fagocitan, las cuales por lo general producen una mieloperoxidasa que utiliza el poder oxidativo del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) para transformar los halógenos en hipohalógenos como se muestra en la siguiente reacción.<sup>45</sup>



**4.2. Anión superóxido o radical superóxido.** Una pequeña proporción del O<sub>2</sub> utilizado en la respiración mitocondrial se transforma en un anión superóxido. Aproximadamente del 1-3% del oxígeno que respiramos es utilizado para producir el radical superóxido, aunque a menudo, bajo condiciones normales, durante la reducción de moléculas de oxígeno en la mitocondria pueden formarse tanto el peróxido de hidrógeno como el anión superóxido.<sup>45,50,51</sup>

Quizá la fuente más importante de producción del radical superóxido *in vivo* depende de la activación de la respiración de las células que fagocitan, las cuales aumentan el metabolismo del oxígeno cada vez que están en contacto con sustancias o partículas extrañas al organismo, restos de células muertas, etc. De este modo se generan normalmente la mayoría de las moléculas reactivas de oxígeno antes mencionadas, las cuales por lo general son sustancias bactericidas aun cuando no todas ellas son propiamente radicales libres.<sup>52,53</sup>

**4.3. Peróxido de hidrógeno.** A pesar de no ser en sí mismo un radical, tiene importancia vital ya que pueden reaccionar, vía la reacción de Fenton, con fierro reducido o cobre (Fe<sup>2+</sup> ó Cu<sup>1+</sup>) para producir el radical hidróxido, por lo que se dice que el fierro libre estimula el estrés oxidativo.<sup>43,54,55</sup>



**4.4. Radicales hidroxilo.** Altamente reactivos son los principales causantes del daño oxidativo *in vivo*. Inician la peroxidación de lípidos la cual es por sí misma una reacción en cadena dirigida a la destrucción de las membranas de las células.<sup>56,57</sup>

Por otro lado, el anión superóxido alimenta la producción de  $\text{Fe}^{2+}$  y por lo tanto la reacción de Fenton.



Aunque el hierro es un nutriente esencial, de todos modos se ha observado que está involucrado en el desarrollo de varias enfermedades neurodegenerativas, ya que la acumulación del hierro incrementa la susceptibilidad del cerebro al estrés oxidativo.<sup>54</sup>

**4.5. Ácido hipocloroso.** El HCLO es un oxidante fuerte que deriva de la actividad enzimática de la mieloperoxidasa de los neutrófilos y que por lo general actúa fisiológicamente como microbicida. Sin embargo, producido en exceso puede exacerbar y prolongar el proceso inflamatorio. Este fenómeno puede formar parte de las vías de comunicación intercelular, que son importantes en la respuesta inflamatoria y quizá en ausencia de éstas la producción de radicales libres no se pueda controlar adecuadamente.<sup>58</sup>

Como ya se mencionó, el aumento en el consumo de oxígeno durante el "estallido respiratorio" de los fagocitos está destinado a producir una gran cantidad de metabolitos de oxígeno, los cuales tienen un alto poder bactericida, aun cuando no todos sean estrictamente radicales libres.<sup>50,53,59</sup>

El ácido hipocloroso puede actuar inactivando a determinados virus o sino como precursor de oxidantes más potentes, cuya producción depende de su presencia simultánea. Cabe aclarar que las células que se encuentran en reposo los producen poco o nada, estas sustancias se producen incluso en condiciones con tensión de oxígeno relativamente bajas, prevaleciendo en algunos sitios infectados.<sup>58</sup>

**4.6. Óxido nítrico.** El óxido nítrico (ON) puede actuar como un neurotransmisor y tiene una función importante en los procesos que dan lugar a la memoria, ya que se ha demostrado que la inhibición de la síntesis del óxido nítrico *in vivo*, impide los procesos de aprendizaje.

El ON es sintetizado por la óxido nítrico sintasa, que es una enzima dependiente de NADPH y  $\text{Ca}^{2+}$  y que se encuentra en el sistema nervioso central de los mamíferos. Investigaciones recientes han mostrado que el óxido nítrico es además un factor esencial para la liberación de varios otros neurotransmisores, tales como la acetil colina, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y las catecolaminas.

Sin embargo el ON y el  $\text{O}^{2-}$  tienen otras varias funciones que no tienen relación con la transmisión del impulso nervioso. Ellos producen peroxinitritos, los cuales estimulan la peroxidación de lípidos de membrana, para ejercer un efecto bactericida. El ON también oxida bases del DNA y modifica la permeabilidad de la membrana a  $\text{Na}^+$ . El ON es un activador de la enzima guanilato ciclasa soluble, la cual incrementa la formación de GMP cíclico. Uno de los efectos del GMP cíclico en la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  en las neuronas es abrir los canales de calcio para permitir el flujo de calcio hacia adentro.<sup>60,61,62</sup>

El ON liberado por los neutrófilos puede impedir el aumento en la actividad plaquetaria, lo cual se observa con relativa frecuencia en el curso de las enfermedades cardiovasculares. Este efecto, conjuntamente con la vasodilatación inducida simultáneamente puede ser una medida defensiva, para mantener el flujo sanguíneo en reposo en aquellos segmentos arteriales que han sufrido un daño endotelial. La producción de óxido nítrico sintasa por parte de los macrófagos activados puede ser inducida, tanto *in vivo* como *in vitro*, con inmunoestimulantes como el lipopolisacárido (LPS) de *E. coli* y el interferón- $\gamma$ .<sup>50,51,52,63</sup>

Las células activadas en el curso de la respuesta del sistema inmune (neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, células cebadas, fibroblastos), producen radicales libres como una parte de los mecanismos por los cuales eliminan a los organismos extraños que han invadido el cuerpo. Este proceso se acentúa cuando los neutrófilos encuentran una bacteria opsonizada a la fracción C5a del quinto componente del sistema complemento u otro estímulo apropiado. Por lo tanto, se puede afirmar que la acción bactericida de los neutrófilos se ejerce ligando radicales libres con el proceso inflamatorio. Adicionalmente, la interacción entre agentes proinflamatorios y productos bacterianos activa la oxidasa dependiente de NADPH + H<sup>+</sup> asociada con la membrana plasmática.<sup>52</sup>

Asimismo, el factor estimulante de colonias (SCF) incrementa el consumo de oxígeno en los macrófagos activados duplicando la liberación de superóxido y peróxido de hidrógeno. Este hallazgo ilustra el mecanismo antitumoral que se manifiesta en estas células fagocíticas. Además los monocitos humanos, cuando son estimulados, liberan cantidades importantes de factor alfa de necrosis tumoral [TNF- $\alpha$ ] e IFN- $\gamma$  que proporcionan un sistema antitumoral adicional. De esta manera los mecanismos por los cuales los monocitos activados matan *in vitro* las células tumorales A375, incluyen la producción de oxígeno reactivo e intermediario del nitrógeno, la liberación y acoplamiento de moléculas citotóxicas en la superficie celular (enzimas y citocinas).<sup>49,52,64</sup>

**4.7. Efectos generales de las moléculas reactivas de oxígeno.** Las especies de oxígeno reactivas (ROS) son generalmente moléculas altamente reactivas que no solo participan en el metabolismo que mantiene vivas las células, sino que también representan un riesgo porque pueden dañar varias otras moléculas biológicamente importantes, incluyendo el DNA, los lípidos de la membrana y varias proteínas esenciales.

Varios experimentos realizados en roedores muestran que al aumentar la generación de ROS se observa una modificación oxidativa en varias proteínas citosólicas y una pérdida de sus actividades, particularmente en las proteínas sensibles a oxidación, como creatinina cinasa y glutamina sintasa. Además el aumento en la producción de ROS afecta los lípidos de membrana, provocando una oxidación de proteínas transportadoras de iones y de receptores de membrana mediante una peroxidación de fosfolípidos de membrana. Además una serie de experimentos indican que la falta de un balance en el metabolismo de los radicales libres puede estar directamente asociado a ciertas neuropatologías como el Síndrome de Down y al desarrollo del síndrome de Alzheimer.<sup>41,51,59</sup>

**4.8. Efectos de ROS sobre el DNA.** La presencia de ROS en el ambiente celular tiene un efecto sobre los genes contenidos en el DNA, debido a que ROS induce oxidación e hidrólisis de bases. Un daño celular excesivo o continuo, puede causar mutación de bases, perturbación en la replicación del DNA y proliferación celular, resultando en muerte celular. Hay una enzima reparadora del daño que el ROS provoca en el DNA, conocida como la enzima reparadora del DNA apurínica apirimídica endonucleasa (APE/Ref-1). En experimentos realizados con animales de laboratorio se ha encontrado que las ratas jóvenes responden mejor a la reparación del daño al DNA ocasionado por ROS que las ratas de edad. Por consiguiente, se acepta que generalmente con la edad avanzada aumenta la susceptibilidad al daño del DNA cerebral.<sup>41,57,58,65</sup>

De acuerdo a los estudios realizados en los últimos años, también se ha encontrado que la edad esta relacionada con un incremento en la peroxidación de lípidos en el hipocampo y otras regiones del cerebro. Diversos trabajos experimentales sugieren que se puede obtener una limitación del daño *in vivo* mediante la administración de

antioxidantes naturales como vitaminas A, E y C, o estimulando la actividad del glutatión y de la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa.

**4.9. Lipoperoxidación.** La actividad biológica de las especies reactivas de oxígeno (ROS) más común que se lleva a cabo es la lipoperoxidación de las membranas; que es una reacción en cadena iniciada y propagada por algún radical libre con la suficiente reactividad para extraer un átomo de hidrógeno de un grupo metileno reactivo de un ácido graso insaturado. Este fenómeno es relativamente frecuente debido a que la membrana contiene una gran cantidad de fosfolípidos, los cuales tienen una gran cantidad de ácidos grasos polinsaturados que son muy vulnerables a la peroxidación, ya que los enlaces dobles carbono-carbono, debilitan la unión carbono hidrógeno del átomo de carbono vecino.<sup>66</sup>

**4.10. Reacciones de Lipoperoxidación.** La reacción del radical libre en el sitio de un doble enlace de un ácido graso da lugar a la formación de dos fragmentos de ácido graso, cada uno de los cuales, a su vez es un radical libre con capacidad para atacar el doble enlace de otro ácido graso, para formar dos nuevos radicales libres, y así sucesivamente. De esta manera se magnifica el deterioro del funcionamiento de la membrana celular.<sup>10</sup>



Existen múltiples evidencias de que la producción excesiva de moléculas reactivas de oxígeno (ROS) formadas en el curso del metabolismo celular, puede ser un mecanismo de lesión que está involucrado en la patogénesis de múltiples enfermedades. Entre las más conocidas se mencionan el Alzheimer, la arteriosclerosis, la esclerosis lateral amiotrófica, el envejecimiento prematuro o progeria, la enfermedad de Parkinson y

la artritis reumatoide. La producción no neutralizada de ROS también ha sido asociada al proceso de envejecimiento, debido a su capacidad para afectar reversiblemente o irreversiblemente biomoléculas como ácidos nucleicos, proteínas, aminoácidos libres, lípidos, carbohidratos, lipoproteínas y moléculas sintetizadas en el tejido conjuntivo. Asimismo la producción excesiva de ROS influye adversamente en numerosas actividades celulares tanto en la membrana como en las vías metabólicas y en la expresión genética.<sup>58,68</sup>

El sistema nervioso central es altamente vulnerable al estrés oxidativo porque el cerebro consume 20% del total del oxígeno del cuerpo y, además, contiene altas concentraciones de ácidos grasos polinsaturados. Por otra parte, el cerebro es relativamente deficiente en mecanismos de protección y fácilmente acumula hierro en regiones específicas tales como la sustancia *nigra*.<sup>52,68,69,70</sup>

Después de una lesión en el tejido cerebral, las células de la glía endocitan los restos de las células muertas y en ese proceso, liberan sustancias pro-inflamatorias que al aumentar la permeabilidad capilar contribuyen a que se rompa la "barrera hematoencefálica". De este modo, salen rápidamente de los capilares sanguíneos y llegan al sitio de la lesión una población heterogénea de células sanguíneas, compuestas principalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos. Todas estas células infiltran el tejido intersticial y liberan más citocinas, lo cual aumenta la activación de las células de la glía, incluyendo los astrocitos y la microglía.

Recientemente se ha encontrado que los astrocitos y la microglía, cuando son estimulados sinérgicamente, aumentan la muerte neuronal mediada por receptores NMDA(ácidoN-metil-D-aspartico), vía la producción de óxido nítrico. Los astrocitos

inmunoestimulados también aumentan la muerte neuronal induciendo una disminución de la glucosa en las células.<sup>71</sup>

Como se puede observar, el aumento en el consumo de oxígeno durante el "estallido respiratorio" de los fagocitos es un mecanismo defensivo innato que está destinado a producir una gran cantidad de metabolitos de oxígeno que tienen un alto poder bactericida. Aún cuando no todos ellos son estrictamente radicales libres, pueden sin embargo actuar inactivando a determinados virus o como precursores de oxidantes más potentes, cuya producción depende de su presencia simultánea. Cabe aclarar que las células que se encuentran en reposo producen muy poca o ninguna cantidad de ROS. Pero los metabolitos del oxígeno se producen incluso en condiciones desfavorables, como cuando la tensión parcial del oxígeno resulta relativamente baja, la cual es una situación que prevalece en algunos tejidos que han sido infectados.<sup>52</sup>

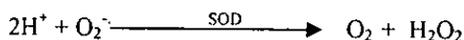
El estrés oxidativo puede provocar la muerte celular. La muerte de las células a causa de los radicales libres puede suceder a través de dos mecanismos, la necrosis o la apoptosis. La necrosis es lo que se observa en la mayor parte de las situaciones donde los tejidos están afectados por condiciones patológicas agudas, como las infecciones en las cuales existen estímulos nocivos intensos. En cambio, la muerte celular por apoptosis está asociada a los estímulos nocivos menos intensos, pero que se prolongan durante un periodo más largo de tiempo.<sup>47</sup>

**4.11. Defensas biológicas contra los radicales libres.** El organismo cuenta con una gran cantidad de defensas contra los radicales libres de oxígeno. Algunas de ellas tienden a impedir su formación, mientras otras los neutralizan una vez formados. Estas defensas han sido denominadas antioxidantes y tienen varios mecanismos de acción. Algunas de ellas actúan (a) mediante la eliminación directa de los radicales libres o de las

moléculas generadoras de radicales libres, como es el caso de la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa y la tiordoxina. Otras de estas sustancias actúan (b) a través del bloqueo de los radicales libres por una combinación directa con ellos, como es el caso de las vitaminas E y C. Finalmente (c), otros antioxidantes actúan a través del secuestro de los metales, mediante un proceso de quelación.<sup>72,73</sup>

En la mayoría de los mecanismos antioxidantes, la mayor parte del oxígeno utilizado por el organismo humano es reducido a agua por el complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial, quedando unidos los intermediarios reactivos al sitio activo de la enzima, de tal manera que no difunden al resto de la célula en condiciones normales.

Pero también existen en los seres vivos una serie de enzimas que están especializadas en captar el anión superóxido ( $O_2^-$ ). Estas enzimas son las superóxido dismutasas (SOD), que forman una familia de tres metaloenzimas. Unas tienen cobre y zinc [Cu/Zn-SOD], otras tienen manganeso [Mn-SOD] y las últimas tienen hierro [Fe-SOD]. Todas ellas catalizan la dismutación del radical anión superóxido para dar oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno.<sup>44,72,74,75</sup>



En tercer lugar están las enzimas especializadas en neutralizar al peróxido de hidrógeno. Entre todas ellas la más importante es la catalasa, que se encuentra en los peroxisomas que catalizan la siguiente reacción de dismutación.<sup>58,72</sup>



Además de las catalasas, se deben mencionar a las peroxidasas que catalizan la reducción del peróxido de hidrógeno por diversos donadores de electrones. En los mamíferos, la glutatión-peroxidasa (una enzima citoplasmática que contiene selenio) es la más importante y cataliza la siguiente reacción, <sup>74,75,76</sup>



Donde GSH es el glutatión reducido y GSSG es el glutatión oxidado.

Por otro lado, la glutatión-reductasa convierte al glutatión oxidado (GSSG) en glutatión reducido (GSH) con intervención del NADPH, impidiendo así que se agoten las reservas de GSH, según la siguiente reacción.<sup>77</sup>



Por último, el radical hidroxilo puede ser neutralizado por la vitamina E o  $\alpha$ -tocoferol, que es un antioxidante efectivo y que, por su hidrofobicidad, se encuentra en las membranas biológicas donde su protección es particularmente importante. También la vitamina C o ácido ascórbico es un agente reductor o donador de electrones y reacciona rápidamente con el anión superóxido y con el radical hidroxilo, que también es un captor del singulete de oxígeno y del ácido hipocloroso, poderoso oxidante generado en el sitio de la inflamación. El ácido ascórbico puede reducir el  $\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$ , el cual en presencia de peróxido de hidrógeno puede estimular la formación del radical hidroxilo por la reacción de Fenton. Por este motivo, la administración de ácido ascórbico a pacientes que tienen una sobrecarga de hierro puede producir reacciones graves.<sup>76,78,79</sup>

El glutatión (GSH), además de participar en la reducción del peróxido de hidrógeno, como sustrato de la enzima glutatión-peroxidasa, también es un captor del

radical hidroxilo y del singulete de oxígeno. Además, dado que los metales de transición, como el hierro y el cobre, intervienen en muchas reacciones de generación de radicales libres de oxígeno, quizás por esta razón, a lo largo de la evolución se han creado proteínas destinadas a transportarlos y almacenarlos. Entre estas últimas se encuentran la ferritina y la transferrina para el hierro y la ceruloplasmina y la albúmina para el cobre.<sup>77,78,80</sup>

Pero aún cuando ya los radicales libres hayan producido una lesión tisular, existen todavía otros mecanismos de defensa que consisten en la reparación del daño tisular. La mayor parte de moléculas del organismo sufren un recambio constante, por lo cual son periódicamente reemplazadas y con este reemplazo se pueden hacer desaparecer las moléculas dañadas. Así por ejemplo, en el caso del material genético, cuando los radicales libres de oxígeno provocan rupturas en la cadena del DNA, son capaces de inducir mutagénesis, pero afortunadamente la mayor parte de estas mutaciones son eliminadas porque existen mecanismos de protección. En otros casos los mecanismos de reparación permiten restablecer la información genética que había sido dañada.<sup>79,81,82</sup>

Las heme-oxigenasas son las enzimas HO-1 y HO-2. Las dos tienen una buena capacidad antioxidante y actúan como potentes proteínas antiinflamatorias cada vez que ocurre un daño por estrés oxidativo. La HO-2 es la heme-oxigenasa que se produce en el cerebro.<sup>48,88,83</sup>

Otro de los mecanismos de defensa del sistema nervioso contra los radicales libres que se producen en el curso de reacciones mediadas o moduladas por el sistema inmune, es la alta concentración que tiene del antioxidante conocido como ácido ascórbico. Esta vitamina se encuentra aumentada por los mecanismos específicos de transporte en el

plexo coroides y en las neuronas, lo que concentra el ácido ascórbico en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido nervioso, más de diez veces por encima de las concentraciones plasmáticas. Un caso diferente es el de la vitamina E, que es liposoluble y que por lo mismo se concentra en el interior hidrofóbico de las membranas celulares. La vitamina E también actúa como un antioxidante en el proceso de lipoperoxidación.<sup>43,57,84</sup>

Se ha observado que en los casos de esclerosis lateral amiotrófica se puede encontrar una mutación en el gen que codifica la síntesis SOD citósolica [Cu<sup>++</sup>/Zn<sup>++</sup>]. Este hallazgo sugiere que el flujo de metabolitos reactivos del oxígeno, generados a partir de los neurotransmisores, debe ser detoxificado localmente por los antioxidantes que también son generados en el propio sistema nervioso.

Sin embargo, conviene aclarar que una sobreproducción de la SOD lejos de representar una mayor protección contra los radicales libres, más bien produce daño cerebral, debido a su capacidad de generar peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que a su vez da origen al radical hidroxilo(OH<sup>\*</sup>) sumamente reactivo. Esta mayor actividad enzimática de la superóxido dismutasa puede originar alteraciones de elementos estructurales y funcionales que son responsables de la neurotransmisión y por lo tanto, puede contribuir a la aparición de las anomalías neurobiológicas que caracterizan esa enfermedad.<sup>80</sup>

El estudio de los mecanismos que neutralizan las reacciones oxidativas en el sistema nervioso ha conducido a explorar las actividades de otras enzimas. Algunos de estos hallazgos resultan interesantes. Así por ejemplo, aunque la enzima catalasa se encuentra en altas concentraciones en el hígado, los riñones y los eritrocitos de la sangre circulante, su concentración en el sistema nervioso resulta relativamente baja. Este hallazgo sugiere que el sistema nervioso es particularmente vulnerable al daño

ocasionado por los radicales libres. Cuando, mediante la administración de varios tratamientos, se logra que los niveles de catalasa aumenten en el sistema nervioso, entonces se pueden observar beneficios en una gran variedad de desordenes neurodegenerativos.<sup>43,85</sup>

En el cerebro las especies reactivas de oxígeno causan un gran daño debido a que en esta región se consumen solo pequeñas cantidades de oxígeno y además porque hay niveles bajos de antioxidantes y cantidades elevadas de  $Fe^{2+}$  que cataliza rápidamente la producción de radicales libres.<sup>68</sup> Otro mecanismo por el que es probable producir niveles elevados de radicales libres en el cerebro es que el neurotransmisor Dopamina es catabolizado (oxidado) enzimáticamente produciendo especies reactivas de oxígeno.<sup>86,87</sup>

Durante la peroxidación de lípidos hay un aumento en la concentración intracelular de sodio y calcio. El aumento del calcio intracelular provoca la muerte celular ya que se activan proteasas, lipasas, endonucleasas y otras enzimas dependientes de calcio.<sup>62</sup> Una vez formadas las especies reactivas de oxígeno se pueden oxidar aminoácidos, inactivándose así las enzimas de receptores y modificándose la estructura de algunas proteínas, los aminoácidos afectados por lo regular son aquellos que tienen el grupo tiol, tales como metionina, histidina y triptofano.<sup>45,83</sup>

La producción y la concentración tisular de las moléculas reactivas de oxígeno aumentan en los tejidos al avanzar la edad. Por lo tanto la edad está asociada con un incremento en la cantidad de daño oxidativo molecular, ya que además, con el envejecimiento aumenta la deficiencia de los diversos mecanismos antioxidantes. Estos resultados se pueden asociar con los de otros autores que han explorado la producción

de citocinas pro-inflamatorias en el sistema nervioso de animales de laboratorio con una edad avanzada e, igualmente, han encontrado elevados los niveles de IL-6 e IL-1.<sup>89</sup> Aparentemente al aumentar la edad se eleva el riesgo de tener lesiones en el sistema nervioso central y en otros tejidos a causa de que aumentan la frecuencia y la intensidad de las reacciones de estrés oxidativo.<sup>88,89</sup>

## CAPITULO V

### EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SISTEMA INMUNE

---

**5.1. Antecedentes.** Numerosos estudios, tanto en humanos como en animales, indican que el sistema inmune es afectado por la respuesta al estrés ya que se presentan numerosos cambios inmunológicos y hormonales que alteran la fisiología del cuerpo. La mayor parte de la evidencia acumulada hasta ahora está a favor de que las respuestas de estrés deprimen las funciones del sistema inmune y provocan un aumento en la susceptibilidad a varias enfermedades. Entre éstas se mencionan el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las infecciones. Esto parece paradójico ya que ante una situación de "alarma", aparentemente un organismo requiere de una mejor respuesta inmune y no de una supresión. Además, el estrés parece exacerbar las reacciones inflamatorias que caracterizan algunas enfermedades crónicas, como psoriasis, asma y artritis. Sin embargo, existen opiniones a favor de que, bajo ciertas condiciones, el estrés puede aumentar la efectividad de las respuestas citotóxicas mediadas por células, mientras que, bajo otras condiciones, puede suprimirla.<sup>90</sup> Todavía actualmente, los diferentes grupos de investigadores continúan informando que, según se modifique la naturaleza del agente estresante, el tiempo durante el cual actúa y su intensidad, se pueden obtener resultados distintos. Sin lugar a dudas, la mayoría de las respuestas moderadas de estrés pueden ser benéficas y estimular una redistribución de los leucocitos, desde la sangre hacia otros órganos como piel y ganglios linfáticos, al mismo tiempo que mejoran la inmunocompetencia del sistema.<sup>91,92,93,94</sup>

**5.2. Las principales alteraciones.** En la bibliografía se pueden encontrar los resultados de una gran cantidad de trabajos experimentales que refieren la observación de una serie de alteraciones inmunológicas inmediatamente después de inducir una respuesta de estrés. Mientras más prolongada sea la exposición a cualquier factor estresante, mayor será el grado de compromiso inmunológico que se observa. Por lo general, las alteraciones inmunológicas son de instalación rápida, pero de naturaleza reversible. Los hallazgos más comunes señalan una reducción de la respuesta de anticuerpos contra los antígenos de los microorganismos que provocan infecciones, con el consiguiente aumento en la susceptibilidad a las mismas, una disminución de las cantidades de linfocitos T y B, así como de células NK, monocitos en la sangre periférica y producción de interferón- $\gamma$ , además de una disminución en la tendencia a presentar reacciones de hipersensibilidad tardía en ratón. Este resultado se debe a que hay una inhibición en la activación de los linfocitos T y en la presentación de antígenos, una inhibición de la acción de los mediadores inflamatorios, un aumento en la inducción de la apoptosis de los linfocitos T y en general una supresión del efecto de la función celular.<sup>29,94</sup>

Como un resultado de estas alteraciones inmunológicas, disminuye la defensa inespecífica de las células asesinas naturales contra las células propias infectadas por virus o malignizadas por el cáncer. Además, se altera la proporción relativa que debe existir entre las células T CD4+ (colaboradores) y CD8+ (citotóxicas), la producción de los factores necrosantes de tumores (TNF- $\gamma$ ) por parte de los monocitos y/o macrófagos, la producción de IL-2, la respuesta a mitógenos y la proliferación *in vitro* de los linfocitos.<sup>17,32,36</sup>

Asimismo está disminuida la capacidad de los sistemas de fagocitos mononucleares y polimorfonucleares para endocitar y digerir enzimáticamente el material extraño que resulta generalmente de infecciones.

Todos estos cambios se encuentran agravados a medida que la respuesta de estrés (sobre una estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y del sistema nervioso autónomo, simpático y/o parasimpáticos) repercute sobre la producción de otras hormonas que tienen algún efecto indirecto sobre las células del sistema inmune. Así por ejemplo, el estrés hace declinar la producción de la hormona del crecimiento y de la prolactina, lo cual contribuye a agravar el compromiso del sistema inmune. El estrés en cambio, aumenta la producción de la hormona estimulante  $\alpha$ -melanocito derivada de ACTH que suprime el sistema inmune. La elevación de moléculas mensajeras tales como norepinefrina, epinefrina, corticosteroides, opioides y dopamina también contribuyen a la instalación progresiva de un estado de inmunosupresión. Además como el sistema nervioso simpático enerva el tejido linfoide primario (timo y médula ósea) y tejido linfoide secundario (placas de Peyer, ganglios linfáticos y bazo), entonces cualquier estimulación excesiva del mismo puede causar problemas similares a los señalados en el caso de los cambios hormonales.<sup>95</sup>

**5.3. Efectos de los corticosteroides.** Los corticosteroides tienen un efecto inmunosupresivo sobre el sistema linforreticular y un marcado efecto sobre las reacciones de hipersensibilidad, particularmente las que dependen de mecanismos tipo I o sea las alergias. Son potentes anti-inflamatorios e inhiben muchas funciones de los linfocitos, los macrófagos y los leucocitos. En líneas generales, ellos disminuyen la producción de citocinas y otros mediadores de la inflamación. La comprobación de estos efectos se pudo obtener al suprimir la síntesis de corticosteroides después de aplicar un factor

estresante. Los resultados mostraron que se eliminan muchos pero no todos los efectos inmunosupresivos del estrés, lo cual sugiere que otras moléculas deben estar involucradas. Se piensa que el efecto inmunoregulatorio de los glucocorticoides es debido a que hay receptores para estos neurotransmisores en el timo. Además las membranas para los timocitos expresan receptores específicos para prostaglandinas, IL-1 y PGE<sub>2</sub>.<sup>91,96,97</sup>

**5.4. Epinefrina.** Al ocurrir un aumento en la liberación de epinefrina y norepinefrina, generalmente disminuye la función reguladora de los linfocitos y los monocitos, que tienen los receptores específicos  $\beta$ 2-adrenérgicos. Las sustancias agonista de los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos potencian los efectos supresores de la adrenalina sobre el sistema inmune, mientras que las sustancias antagonistas de los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos la potencializan. De una manera consistente con esos resultados se ha encontrado que algunos agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos, como el isoproterenol, protegen a las ratas contra la encefalitis alérgica experimental, mientras que la administración de los antagonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos más bien exacerban las manifestaciones de éstas y otras enfermedades autoinmunes cuya aparición puede estar facilitada por el estrés..<sup>98,99</sup>

**5.5. La hormona del crecimiento y la prolactina.** Estas dos hormonas tienen un efecto estimulante sobre la respuesta del sistema inmune. Diversos trabajos publicados han mostrado que ese efecto es posible desde el momento que los linfocitos y los macrófagos tienen receptores de membrana para esas hormonas. En el curso de una respuesta aguda o corta de estrés, esas dos hormonas aumentan su concentración en la sangre y pueden estimular varias actividades de los linfocitos T y de los macrófagos. Como éstas células son importantes en la defensa contra las infecciones, su producción aumentada se

traduce en un efecto favorable de mayor resistencia contra la invasión de algunos microorganismos y este sería un efecto benéfico del estrés de corta duración.

Pero los estudios realizados sobre estas hormonas también han mostrado que si la estimulación estresante se vuelve recurrente o se prolonga y la estimulación del eje HHA se hace crónica, entonces disminuye la producción de la hormona del crecimiento y de la prolactina y se observa una disminución de sus respectivas concentraciones en la sangre, con la consiguiente pérdida de sus efectos inmunoestimulantes.<sup>99,100</sup>

**5.6. El factor liberador de corticotropina (CRF).** El CRF es una hormona que se libera desde el hipotálamo hacia el sistema portal que lo comunica con la hipófisis. El CRF estimula normalmente la liberación de la hormona corticotrópica (ACTH) que pasa a la circulación, llega a las glándulas adrenales y estimula la producción de corticosterona. Las respuestas de estrés se caracterizan por un aumento en la producción de CRF, con el consiguiente aumento en la síntesis y liberación de corticosterona. Sin embargo, la estimulación de la hipófisis por el CRF y el aumento en la producción de ACTH van asociadas a una inhibición en la secreción de la hormona de crecimiento. Los corticosteroides contribuyen a esa inhibición.<sup>94,101,102</sup>

**5.7. Las citocinas y el estrés.** Las citocinas son glucoproteínas que controlan muchos aspectos del sistema inmune incluyendo la producción, proliferación, diferenciación, activación y migración de células linfoides y mieloides. Las citocinas son mensajeros intercelulares y, como tales, permiten la comunicación entre las células del sistema inmune que las producen (generalmente los macrófagos y los linfocitos Th) y las células de los sistemas nervioso y endócrino. El estrés afecta la producción de algunas citocinas,

particularmente de las citocinas que tienen efectos pro-inflamatorios, las cuales aumentan su síntesis después de los episodios de estrés prolongado.<sup>103,104</sup>

Las principales citocinas pro-inflamatorias que se conocen son la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6), así como las interleucinas IL-11, IL-12 e IL-18 y una gran cantidad de sustancias que forman parte de las quimiocinas, que son liberadas por las células del sistema inmune y de los vasos sanguíneos. Durante la respuesta inmune, los macrófagos que presentan antígenos aumentan su producción de IL-1 la cual es un estimulante de la proliferación de los linfocitos Th. Por lo tanto las situaciones de estrés que se acompañan de un aumento en la producción de glucocorticoides provocan un aumento en la síntesis de IL-1. El aumento de esta citocina ha sido asociado a la muerte apoptótica de los linfocitos inmaduros que se encuentran en el timo y también a la movilización del zinc del plasma hacia el interior de las células con el consiguiente aumento en la producción de las metalotioneínas como un mecanismo defensivo anti-oxidante. Cuando (a causa de una infección o de cualquier daño tisular) los niveles de las citocinas se incrementan en el torrente circulatorio, dependiendo de la naturaleza e intensidad de las señales inmunes, el CRF almacenado en las terminales nerviosas puede ser liberado bajo la influencia individual o combinada de las catecolaminas y prostaglandinas.<sup>91,101,102</sup>

Pero el timo no es el único tejido afectado por el estrés y el aumento de la IL-1, sino que también las células del cerebro pueden presentar alteraciones metabólicas secundarias a estos cambios hormonales. En el capítulo siguiente se tratarán estas relaciones entre el estrés y el sistema nervioso. Pero por ahora se puede adelantar que aunque la barrera hemato-encefálica puede excluir el paso, desde la sangre al SNC, de una gran cantidad de péptidos solubles en agua, de todos modos parece que esta barrera

no está presente en todos los capilares del cerebro y que, además, algunas citocinas producidas por las células de la glía pueden alterar la permeabilidad capilar y alterar la funcionalidad de la barrera. Así por ejemplo, parece que la barrera hemato-encefálica no está presente en el área del núcleo preóptico del hipotálamo, lo cual quiere decir que, a ese nivel, no existen restricciones para el paso de hormonas desde la sangre hasta las neuronas. Trabajos recientes han podido comprobar que las neuronas del núcleo preóptico y de otras áreas del cerebro tienen receptores para las principales citocinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$ , e IL-6) las cuales pueden pasar fácilmente de la circulación al tejido cerebral.<sup>98,99,105</sup>

Las relaciones bidireccionales entre el estrés y los sistemas inmune, nervioso y endocrino se vuelven más complejas si se toma en cuenta que las células del sistema inmune activadas también pueden sintetizar pequeñas cantidades de algunos neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas tales como CRF, corticotropina, polipéptidos vasoactivos intestinales, serotonina, histamina, óxido nítrico, corticotropina, hormona estimulante de la tiroides, hormona de crecimiento, prolactina y  $\beta$ -endorfinas. Algunas de estas sustancias, como el CRF, aumentan su producción en presencia de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$ , e IL-6) que como ya se mencionó están elevadas en las situaciones de estrés, la actividad más importante de la IL-6 es que tiene efecto tanto proinflamatorio como antiinflamatorio y resulta una excelente moduladora del sistema inmune tanto en condiciones basales como en presencia de las respuestas de "alarma" del estrés.<sup>106,107</sup>

Así como el estrés puede actuar sobre el sistema inmune, los productos de los linfocitos y los macrófagos pueden estimular el eje HHA y provocar una respuesta de estrés. Así por ejemplo, además de las citocinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$ , e IL-6)

que estimulan la producción de CRF, también lo hacen IL-2, IL-3, interferón- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ . Además, otros autores han encontrado evidencia de que la estimulación del HHA y el aumento en la producción de CRF por esas citocinas, está asociado con una disminución de la hormona de crecimiento y de la prolactina.<sup>95,108</sup>

Parece ser claro que a medida que el estrés se prolonga, aumenta la producción de corticosterona, se provoca una supresión inmune y se aumenta la susceptibilidad para adquirir enfermedades nuevas o reactivar otras enfermedades latentes (tuberculosis, por ejemplo). Pero por otra parte, cuando se trabaja con animales de laboratorio se ha observado que el estrés también puede aumentar la secreción de citocinas IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y prostaglandina E2 por los macrófagos. Otros trabajos muestran asimismo que la sustancia P, un neuropéptido que media el dolor y la neuroinflamación también puede ser el responsable de la liberación de esas citocinas pro-inflamatorias. En el caso de las IL-1 y particularmente IL-6, ellas inducen un aumento en la producción de proteínas de fase aguda en el hígado. Las proteínas de fase aguda contribuyen a modular la reacción inflamatoria. Las proteínas de fase aguda están aumentadas en los animales estresados, presumiblemente al aumentar la producción de la IL-1 e IL-6. Se puede decir que casi todos los elementos esenciales primarios, capaces de inducir una respuesta inflamatoria temprana, pueden ser activados por el estrés.<sup>36,109</sup>

**5.8. El interferón gamma (INF- $\gamma$ )** . Además de su efecto sobre la producción de citocinas pro-inflamatorias por los macrófagos y los linfocitos Th, el estrés altera la producción de interferón- $\gamma$  por los linfocitos y también la expresión de moléculas de clase II del MHC o complejo mayor de histocompatibilidad por los macrófagos. Estas dos clases de moléculas tienen una función muy importante en la regulación de la habilidad del

hospedero para desarrollar una respuesta del sistema inmune. El interferón- $\gamma$ , por ejemplo, desempeña papeles centrales en la regulación de la respuesta inmune mediada por células ya que es el responsable de: la activación de macrófagos (M $\phi$ ), la activación de células NK, la producción de anticuerpos y la presentación de antígeno. <sup>112</sup>

La importancia del interferón-gamma se ha probado a través de varios estudios experimentales, en los cuales se induce el estrés en los animales de laboratorio y posteriormente se mide la producción de INF- $\gamma$ . Esta citocina es producida principalmente por los linfocitos Th1 y tiene un efecto supresor sobre los linfocitos Th2. Esto significa que si el estrés disminuye la producción de interferón-gamma, entonces se está alterando también la efectividad citotóxica de la respuesta que depende de las citocinas tipo-Th1 y, además, se está alterando la modulación de la respuesta tipo-Th2. Esta situación que depende del estrés puede influir decisivamente en la capacidad del hospedero normal para combatir exitosamente contra formas de patógenos intracelulares y extracelulares. Algunas veces, el éxito de la defensa contra las infecciones depende del balance entre la producción de los mediadores por parte de las subpoblaciones de las células T colaboradoras (Th1 y Th2). <sup>105</sup>

**5.9. Los linfocitos TH1 y TH2.** Las células Th1 estimulan las respuestas citotóxicas mediadas por células a través de la producción de interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), IL-2 y el factor de necrosis tumoral- $\beta$ (TNF- $\beta$ ), mientras que las células Th2 actúan sobre la inmunidad humoral a través de la producción de IL-4, IL-10 y IL-13. De todos modos, se reconoce que, *in situ*, muchas otras células cercanas a Th1 y Th2 pueden producir esas mismas citocinas. En los últimos años el interés de los investigadores se ha volcado sobre las citocinas (tipo-Th1 y tipo-Th2) que controlan estas dos clases de respuestas del sistema

inmune.<sup>107,111</sup> Ya que como se ha reportado, el estrés altera tanto la respuesta mediada por células, como la respuesta de anticuerpos.<sup>35</sup>

Los experimentos realizados con animales de laboratorio demuestran que la proliferación de linfocitos, la síntesis de anticuerpos y la fagocitosis de M $\phi$  son actividades inmunológicas que están deprimidas después de la aplicación de varios estímulos estresantes. Los M $\phi$  son esenciales para la inducción de la respuesta inmunológica, ya que la presentación de los antígenos se realiza a través de la expresión de los productos clase II de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad. Estas células son necesarias para el procesamiento enzimático de los antígenos, la presentación de sus epítopes y la activación de las células Th. Los M $\phi$  contribuyen a la regulación de la respuesta inmunológica por liberación de varias citocinas como IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  y prostaglandinas. Los estudios con animales han demostrado que IL-1 y PG2 se encuentran aumentadas durante el estrés agudo.<sup>100,112</sup> Sin embargo, cuando la duración del estrés se prolonga entonces estos mismos resultados se revierten.

**5.10. La modulación de la respuesta del tráfico de linfocitos.** Durante la respuesta de estrés puede ocurrir una activación del eje HHA por cualquiera de las tres principales citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6). Esto es particularmente cierto en los casos de estrés oxidativo, cuando los macrófagos están activados y no solo producen las citocinas mencionadas sino también radicales libres y óxido nítrico.<sup>113</sup>

La IL-6 producida por los macrófagos activados pero también por varias otras células es la principal citocina endocrina, causa una mayor elevación de ACTH porque estimula el hipotálamo y también la adenohipófisis y, consiguientemente también

contribuye a elevar la producción de cortisol. Esta respuesta representa un sistema de retroalimentación negativa. Los glucocorticoides y los inhibidores de la síntesis de prostanoïdes inhiben también el efecto estimulante de citocinas en el eje HHA. Además se unen a los receptores para glucocorticoides en el citosol de los macrófagos y forman complejos que pasan al núcleo de las células y reprimen la transcripción del gene de la IL-6.

El sistema simpático adrenomedular y el sistema inmune están conectados recíprocamente mediante una densa inervación de los órganos linfoides primarios y secundarios y por alcance de todos los sitios de inflamación vía la neurona simpática posgangliónica. El sistema simpático cuando es activado causa un aumento en la secreción sistémica de IL-6 la cual, aunque es una citocina proinflamatoria, actúa inhibiendo la producción de las otras dos citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-1) y activando el eje HHA para aumentar la producción de corticosterona (anti-inflamatoria) para modular o restringir la reacción inflamatoria responsable del estrés. De este modo, la IL-6 modula la respuesta de estrés.<sup>30,106</sup>

Las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) también activan el eje HHA, lo cual resulta en un aumento modulador de la liberación de glucocorticoides por la adrenal. Es decir, las mismas citocinas pro-inflamatorias tienen la capacidad de estimular el eje HHA y provocar un aumento en la producción de los glucocorticoides anti-inflamatorios. Experimentos con ratas y personas muestran que después del estrés se mantienen niveles altos de glucocorticoides durante varios días, los cuales se mantienen más tiempo elevados en los animales viejos que en los jóvenes.<sup>106</sup>

El sistema inmune puede responder a patógenos o a otros antígenos con una respuesta proinflamatoria transitoria de fase aguda, además de producir los mediadores de los linfocitos T y B y la formación de la memoria inmunológica. La respuesta de fase aguda es estresante, pero la producción de glucocorticoides es una ayuda que modula las reacciones inflamatorias. El estrés agudo causa linfocitosis y los MΦ son redistribuidos en todo el cuerpo, son marginados a las paredes de los vasos sanguíneos y luego ocurre su extravasación dentro de ciertos compartimentos, tales como piel, nódulos linfáticos y médula ósea, en donde las quimiocinas han estimulado las células endoteliales aumentando la producción y la expresión de las moléculas de adhesión intercelular. El tráfico de linfocitos, desde la sangre a los espacios intersticiales está modulado en parte por los glucocorticoides. Si un desafío inmunológico no es combatido y las señales hormonales de estrés se suspenden, entonces las células inmunes regresan al torrente sanguíneo<sup>112</sup>. Cuando ocurre, una lesión de tejidos sin embargo como es el caso de hipersensibilidad tipo retardada, el estrés agudo puede aumentar el tráfico de linfocitos y macrófagos hacia el sitio de lesión.<sup>105</sup>

## CAPÍTULO VI

# LOS PRODUCTOS DEL ESTRÉS Y LA BARRERA HEMATO-ENCEFÁLICA

---

**6.1. Las relaciones entre los tres sistemas.** Hasta hace pocos años, el sistema nervioso central (SNC) era considerado como un sitio "privilegiado" inmunológicamente (un sitio aislado, separado de las células del sistema inmune por una infranqueable barrera hematoencefálica) y por otra parte, el sistema endocrino era estudiado en una forma independiente de los sistemas nervioso e inmune. Actualmente se tienen numerosas evidencias a favor de que entre los tres sistemas (nervioso, endocrino e inmune) existen múltiples interacciones bidireccionales y de que, por lo tanto, los antígenos del SNC no son privilegiados ni están fuera del alcance de los linfocitos del sistema inmune.<sup>111,114,115,116</sup>

Las células de los tres sistemas comparten diversos receptores, de modo que las sustancias producidas en las células de uno de ellos pueden influir sobre la actividad de las células que se encuentran en los restantes. Los neuroreceptores y las citocinas que produce el cerebro participan en la regulación de la actividad inmune y, además, entre las neuronas pueden ocurrir diversas reacciones inflamatorias de naturaleza inmunológica. Al fagocitar los restos de neuronas dañadas o muertas, algunas células del SNC pueden sintetizar las mismas sustancias pro-inflamatorias solubles que se producen en el curso de cualquier respuesta del sistema inmune, mientras que, al mismo tiempo, los linfocitos y

los macrófagos que están en el resto del cuerpo pueden ser estimulados por los neurotransmisores y las hormonas del sistema neuroendocrino.<sup>117,118</sup>

Por estas razones no debe sorprender que al ocurrir una respuesta de estrés (la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) y al aumentar consiguientemente la producción de glucocorticoides y catecolaminas, estas sustancias no solo influyen sobre los linfocitos del sistema inmune (a los cuales ya nos hemos referido en los capítulos anteriores) sino también sobre las células del SNC. Esto es debido, principalmente a que el propio SNC produce hormonas y citocinas (además de los neurotransmisores) y expresa receptores para las mismas sobre la membrana de sus células.<sup>116,119</sup>

**6.2. Las células inmunes del sistema nervioso central.** Las principales células del SNC son las neuronas. El resto del tejido cerebral forma el microambiente que rodea las neuronas del cerebro, el cual está formado por las células de la glía, que son 10-50 veces más abundantes que las neuronas, a las cuales les dan un alto soporte metabólico y mecánico. Las células de la glía pertenecen al sistema de fagocitos mononucleares (los macrófagos) que se han especializado como células residentes del sistema nervioso central. No generan señales eléctricas, no tienen axones, ni existen entre ellas uniones sinápticas. A diferencia de las neuronas, las células de la glía pueden dividirse, pero lo que las hace particularmente interesantes desde el punto de vista de esta revisión ya que pueden producir una amplia gama de sustancias iguales a los mediadores y moduladores del sistema inmune. Las células de la glía producen, del otro lado de la barrera hematoencefálica, algunas de las principales citocinas que los linfocitos Th1 y Th2 y los monocitos producen dentro de los vasos sanguíneos o en otros tejidos que no han sido clasificados como "inmunológicamente privilegiado".<sup>115,116,120</sup>

La glia se divide en macro y microglia. La **macroglia** está compuesta por astrocitos y oligodendrocitos. Estas últimas envuelven con sus prolongaciones a los axones de las neuronas a las que les suministran mielina. La células de la **microglia** son fagocitos que se movilizan cada vez que se producen lesiones, infecciones u otras enfermedades del sistema nervioso que están acompañadas de muerte neuronal. Por estas razones son las células del sistema inmune que están más relacionadas con las neuronas del SNC.<sup>121,122,123</sup>

En la mayoría de los tejidos del cuerpo existe una población de macrófagos residentes derivados de la médula ósea y el SNC no es la excepción. La distribución de la microglia en el SNC es variable ya que hay sitios como el hipocampo y la sustancia negra donde estas células fagocíticas son más abundantes que en el resto del cerebro. Sin embargo, las neuronas del cerebro lo mismo que los linfocitos del timo tienen otras barreras defensivas tanto o más importantes que los fagocitos.<sup>124,125</sup>

**6.3. La barrera hemato-encefálica.** La barrera hematoencefálica es la frontera que separa el encéfalo de la sangre. Esta formada por las células endoteliales de los vasos sanguíneos del cerebro. Esta barrera es la encargada de excluir los linfocitos T activados y mantenerlos fuera del microambiente cerebral, impidiendo su extravasación. Al quedarse en la circulación, los linfocitos están condenados a buscar otros vasos sanguíneos, fuera del cerebro, para llevar a cabo el proceso de la recirculación y su paso a los vasos linfáticos.<sup>121,126</sup>

La barrera hematoencefálica permite que el SNC sea un sitio privilegiado inmunológicamente. Debido a la unión estrecha que existe entre las células endoteliales, los capilares del cerebro representan una pared infranqueable para los linfocitos. No

obstante esta marginación estricta del sistema inmune dentro del SNC, la barrera puede ser vencida en algunos desórdenes neuroinflamatorios que, al aumentar la permeabilidad vascular, permiten que una gran cantidad de leucocitos se salgan de los vasos sanguíneos y entren en contacto con las neuronas. Cuando la ruptura de la barrera es muy extensa, se puede provocar un daño neurológico irreversible.

El espacio perivascular que rodea los vasos sanguíneos cerebrales contiene una gran cantidad de macrófagos, células perivasculares y células presentadoras de antígenos(CPA) las cuales juegan un importante papel como primera línea de defensa, una vez que las células del cerebro dañadas liberan antígenos y éstos pasan a la circulación, cuando hay aumento en la permeabilidad vascular y la respuesta de las células T contra patógenos o autoantígenos del SNC se inicia en los órganos linfoides. En personas que tienen un daño cerebral, aunque sea mínimo, por ejemplo las personas que son anestesiadas para una intervención quirúrgica sencilla, se ha comprobado que tienen en la sangre niveles detectables de algunos antígenos del cerebro, como por ejemplo la proteína S-100 y la enzima enolasa. Son esencialmente las células T las que atraviesan la barrera hematoencefálica permeabilizada y llegan hasta las CPA locales perivasculares que las estimulan presentándoles antígenos del SNC para que ataquen células blanco del cerebro.<sup>120,127,128</sup>

**6.4. La activación de las células de la microglía.** Sin embargo, independientemente de que los linfocitos puedan o no pasar a través de la barrera, dentro del SNC existen las células de la glía que pueden producir las mismas citocinas de los linfocitos.<sup>129</sup>

Como ya se mencionó con anterioridad la microglía está formada por macrófagos. La microglía residente deriva de células precursoras que proceden del tejido

hematopoyético de la médula ósea y que entran al SNC durante el desarrollo temprano. En condiciones normales estas células fagocíticas aparecen como tejido ramificado, que expresa bajos niveles de CD14, CD45 y de receptores Fc en comparación con células perivasculares del SNC y con los macrófagos de otros tejidos. Se puede decir que normalmente la microglía se encuentra “en reposo”.<sup>124,129</sup>

Cada vez que ocurre una reacción inflamatoria del SNC, con el consiguiente daño neuronal, la microglía se activa y adquiere progresivamente el fenotipo y las funciones que son característicos de los macrófagos. Las células de la microglía aumentan entonces la expresión sobre su membrana de los antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, los cuales les van a permitir llevar a cabo la presentación de los epitopes de los antígenos que acaban de fagocitar. En el SNC también se encuentran los astrocitos pero éstos desempeñan un papel menos eficiente como células presentadoras de antígenos.<sup>130,131</sup>

Después de la muerte de algunas neuronas y de la fagocitosis de sus restos, ocurre inevitablemente un proceso inflamatorio a causa de los mediadores que liberan las células de la glía que se activan para fagocitar. Entre esos mediadores se encuentran sustancias pro-inflamatorias y otras antiinflamatorias que modulan la respuesta. Los mediadores anti-inflamatorios que se producen en el SNC tales como IL-10 y PGE2 tienen un papel crucial en la regulación de la respuesta inicial tipo Th1. Ellos pueden inhibir la función presentadora de antígenos de la microglía y además disminuyen la secreción de IL-12, que es una citocina estimulante de los linfocitos Th1. Los astrocitos estimulan preferentemente a los linfocitos tipo Th2, pero las proteínas quimiotácticas de microglía favorecen los dos tipos de respuesta, tipo Th1 y Th2. (Fig 6).<sup>115,123,129,132</sup>

Aunque la respuesta del estrés es necesaria para la supervivencia, se tiene ya la suficiente evidencia como para aceptar que el estrés prolongado provoca la atrofia o muerte neuronal y que esto puede tener severas repercusiones en el aprendizaje y la memoria. El estrés puede actuar de muchas maneras, (1) afecta la plasticidad sináptica, (2) la morfología dendrítica, (3) la neurogénesis dentro del hipocampo y, además, (4) puede tener un efecto tóxico (neurotoxicidad) en diferentes regiones del cerebro. Este último efecto va seguido inmediatamente por una activación de las células de la glía.<sup>115,133,134,135</sup>

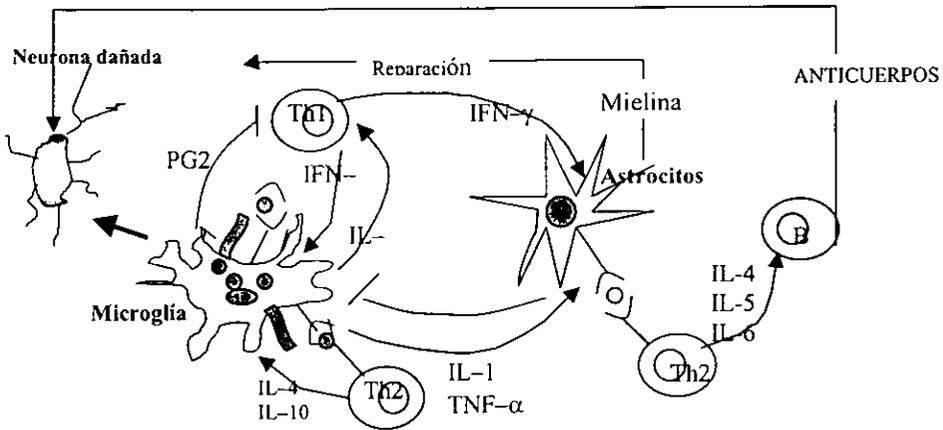


Fig. 6. En SNC hay microglía y astrocitos como línea de defensa. Microglía estimula linfocitos Th1 y Th2 liberando mediadores como son  $IL-10$ ,  $IL-12$ ,  $TGF-\beta$  y  $PGE_2$  que regulan el fenotipo de linfocitos Th, reclutamiento y activación. Los astrocitos pueden también ser reclutados para secretar mediadores inmunorregulatorios como quimocinas, factor estimulante de colonias y  $PGE_2$ ; los astrocitos pueden inhibir la producción de  $IL-12$  que se libera por microglía

Las células gliales desempeñan un importante papel regulatorio y funcional en el SNC, ya que ellas tienen funciones inmunes tales como la habilidad para secretar varios mediadores inmunes que actúan como citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , IL-1 e IL-6). Estas citocinas han sido relacionadas con la facilitación de varias condiciones patológicas del SNC.<sup>125</sup>

Por ejemplo, el TNF- $\alpha$  (un agente inductor de la apoptosis) puede causar daño a oligodendrocitos lo cual contribuye a dañar la mielina o entorpecer el proceso de la mielinización, lo cual se ha observado en enfermedades como el SIDA y la esclerosis múltiple. La IL-1 y la IL-6 estimulan la proliferación de astrocitos y contribuyen a la cicatrización glial en el sitio dañado. Por este motivo se han encontrado elevados niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 en pacientes con daño cerebral después de isquemias o traumatismos.<sup>123</sup> Sin embargo, existe abundante evidencia clínica y experimental de que la concentración elevada de glucocorticoides que se observa en el curso de las situaciones estresantes (la guerra, por ejemplo) pueden causar lesiones o atrofia de las neuronas en algunos sectores del SNC porque los niveles elevados de glucocorticoides también pueden inducir la apoptosis de neuronas que tienen receptores para esas hormonas. El estrés tiene efectos inevitables en las funciones del cerebro y una de las regiones más afectadas con el estrés es el hipocampo, del cual a continuación se da una breve reseña.<sup>133,136</sup>

**6.5 Hipocampo.** El hipocampo es una porción de la corteza cerebral que forma una especie de cuerno a lo largo de la curvatura de cada uno de los ventrículos laterales. Anatómicamente, ha sido subdividido en el **asta de Ammon** (el hipocampo propiamente dicho), el **girus dentado** y el **complejo subicular**. El hipocampo forma parte del sistema límbico (junto con el giro del cíngulo, el giro subcalloso, el giro para-hipocámpico y otras

estructuras más que están relacionadas con el sentido del olfato). Sin embargo, las funciones más importantes del sistema límbico no tienen mucha relación con el olfato, sino más bien con la elaboración y la expresión de las emociones. Dentro de la clásica subdivisión del cerebro, propuesta por MacLean en los años 50, que distinguía (i) un cerebro primitivo o de reptil con funciones vegetativas o instintivas, (ii) un cerebro de los paleomamíferos, emocional y más evolucionado que el anterior y (iii) un cerebro de los neomamíferos responsable del análisis frío y no emocional de la realidad, es en esta última porción del cerebro en donde se encuentra el área límbica que contiene el hipocampo.<sup>130,136</sup>

Desde hace muchos años se sabe que el hipocampo es una región importante para el aprendizaje y el almacenamiento de la memoria, conocida como memoria declarativa (memoria de personas, lugares y cosas) y es especialmente importante para la memoria de contacto (dónde ocurrió el evento que provocó una fuerte respuesta emocional) en humanos y otros mamíferos. Además, se ha comprobado que el hipocampo es uno de los blancos principales de los esteroides producidos en las adrenales desde el momento que sus neuronas poseen una gran cantidad de receptores para los mismos.<sup>130,135</sup>

Por lo general, las situaciones de estrés provocan daño a las neuronas de esta región cerebral. Los estudios realizados muestran que el estrés reduce el número de neuronas en el hipocampo y que este fenómeno está asociado con una aceleración de la vejez y una disminución de la capacidad para el aprendizaje. Como una consecuencia, cada vez que el estrés daña el hipocampo se daña la memoria. .<sup>121,132</sup>

El mecanismo por el que el estrés induce daño hipocampal y pérdida de la memoria puede ser multifactorial. En algunas ocasiones el daño es debido a que (1) el estrés eleva la concentración de los esteroides adrenales y suprime las funciones de las neuronas, siendo este efecto reversible y relativamente breve. En otros casos (2), el estrés causa una atrofia de las dendritas y de las neuronas piramidales en la región CA3 del hipocampo, mediante un mecanismo que involucra los niveles elevados de glucocorticoides y la presencia de aminoácidos excitatorios que se liberan durante y después de haberse iniciado el estímulo estresante, aunque la atrofia es reversible cuando el estrés es agudo y en esos casos no hay una muerte neuronal.<sup>133,137</sup>

En cambio el estrés crónico agrava las alteraciones mencionadas en el párrafo anterior. El estrés crónico acelera además la vejez, provocando un incremento en la excitabilidad de las neuronas piramidales de la región CA1, mediante una vía dependiente de  $Ca^{2+}$  causando muerte y pérdida de neuronas hipocampales. En este caso el daño ya no es reversible.<sup>124,133</sup>

Ha sido ya demostrado que el hipocampo es peculiarmente sensitivo al cortisol. Por lo tanto, las concentraciones elevadas de este esteroide afectan las neuronas hipocampales, aunque los receptores para glucocorticoides pueden o no estar reducidos.<sup>32,33</sup> Cuando se tiene un exceso de glucocorticoides en la sangre durante varios días es inevitable que se provoque la atrofia (reversible) de cierta cantidad de dendritas del hipocampo, mientras que una sobreestimulación estresante durante semanas o meses puede causar pérdida permanente de neuronas hipocampales sin posibilidades de recuperación. Estos resultados han sido obtenidos de animales sometidos a condiciones experimentales, pero también de personas con cuadros clínicos de estrés muy severo.<sup>138</sup>

Se ha comprobado, por ejemplo, que la atrofia del hipocampo puede ocurrir mucho tiempo después del último episodio de depresión y cuando los pacientes ya no hipersecretan glucocorticoides. Es bien sabido que las concentraciones de cortisol se incrementan con el estrés. Aunque Selye pensó inicialmente que esta respuesta era generalizada para todos los tipos de estrés, actualmente se han encontrado pruebas de que no se puede generalizar. Los receptores para glucocorticoides en las células del cerebro pueden ser completamente saturados (activados) por altas concentraciones de cortisol inducidas por el estrés.<sup>57,114,139</sup>

El hipocampo, el blanco más importante de las hormonas del estrés, es una región del cerebro vulnerable y plástica, que responde no solamente a los glucocorticoides sino también a las hormonas gonadales y del tiroides, las cuales modulan cambios en la estructura dendrítica y regulan el volumen del *girus dentado* durante el desarrollo y la vida adulta. El estrés ocasiona atrofia de las dendritas en la región CA3. Tanto el estrés agudo como crónico suprimen la neurogénesis de las neuronas del giro dentado. Además de los glucocorticoides, los aminoácidos excitatorios y los receptores N-metil-D-aspartame (NMDA) también están involucrados en las formas de plasticidad antes mencionadas, incluyendo la muerte neuronal posterior al estrés que se observa principalmente en las neuronas piramidales.<sup>114,115</sup>

Las neuronas del hipocampo poseen sobre su membrana y en el citoplasma receptores para los esteroides adrenales circulantes. Éstos pueden ser de dos tipos. Los esteroides tipo I son los mineralocorticoides y los de tipo II son los glucocorticoides. Todos ellos intervienen provocando una gran variedad de efectos en la excitabilidad neuronal, neuroquímica y en la plasticidad estructural del hipocampo.

Los esteroides adrenales están involucrados en tres tipos de plasticidad durante la formación del hipocampo. Primero, de manera reversible y bifásicamente, ellos modulan la excitabilidad de las neuronas de esa región del cerebro e influyen en la magnitud de potenciación a largo plazo. Segundo los esteroides adrenales participan junto con los aminoácidos excitatorios en la neurogénesis de neuronas gránulo giro dentadas, ya que las experiencias estresantes agudas pueden suprimir la neurogénesis en curso. Tercero, los esteroides adrenales que aumentan su concentración durante el estrés participan junto con aminoácidos excitatorios en una atrofia reversible de las dendritas en la región CA3 del hipocampo en ratas.<sup>114,141</sup>

**6.6. Hipotálamo.** Esta parte del cerebro es una estructura clave en la respuesta al estrés ya que es la parte del cerebro hacia donde se canalizan todos los estímulos que salen del sistema límbico. De hecho el hipotálamo forma parte del sistema límbico. El hipotálamo ocupa una pequeña área del diencefalo y se encarga de regular diversas funciones vegetativas, tales como crecimiento, respiración, latidos cardíacos, función tiroidea, el apetito y el sueño. El hipotálamo recibe información de la periferia y entonces regula las funciones corporales con el medio ambiente interno, acomodando ciertas funciones a través de dos vías: (A) la producción de catecolaminas por el sistema nervioso autónomo y (B) la secreción de hormonas por el sistema endocrino.<sup>90,114,127</sup>

El hipotálamo influye en la glándula pituitaria (que está situada inmediatamente debajo de sus núcleos) a través de una variedad de polipéptidos llamados "factores liberadores", como el CFR o factor liberador de corticotropina que es el más importante. El axón del núcleo paraventricular del hipotálamo se ramifica hasta el núcleo autonómico de la base cerebral, pero particularmente hasta un núcleo muy denso de la base cerebral que es el *locus coeruleus*, donde aproximadamente el 50% de las neuronas producen

noradrenalina.<sup>142</sup> Tampoco el hipotálamo se encuentra completamente libre de los efectos que tienen las hormonas que se liberan en el curso del estrés. Esto no se debe a la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, sino a que el mismo cerebro produce las hormonas que otros tejidos liberan hacia la sangre. Así por ejemplo, la estimulación estresante provoca un aumento en la producción de noradrenalina por las células de los núcleos que tiene el hipotálamo y, sin ninguna relación con el estado de la barrera hemato-encefálica, las catecolaminas producidas intracerebralmente actúan rápida y directamente sobre la frecuencia cardíaca, la presión de la sangre, el ritmo respiratorio, etc.<sup>90,142</sup>

## CAPITULO VII.

# LAS INTERACCIONES BIDIRECCIONALES DE LOS MEDIADORES

---

Los efectos que el estrés puede provocar en el SNC dependen de la liberación de una serie de mediadores que son producidos por las células de los tres sistemas. Estas sustancias mediadoras actúan simultáneamente tanto sobre el sistema inmune como sobre los sistemas nervioso y endocrino. A continuación se mencionan los mediadores más importantes.

**7.1. Factor liberador de corticotropina (CRF).** Los resultados de las investigaciones realizadas en varios laboratorios indican que el CRF es el coordinador de la respuesta del estrés y que, después de transcurridos algunos minutos de iniciado el estrés, el RNAm del factor liberador de corticotropina (CRF) aparece en el núcleo paraventricular. Esto significa que, el hipotálamo es el principal productor de CRF.<sup>95,133</sup>

Una vez producido, el CRF se transporta a lo largo del axón hasta la eminencia media del hipotálamo, donde el axón termina y entonces el CRF es secretado dentro de capilares del plexo venoso portal hipofiseal, el cual se extiende hacia el interior de la glándula pituitaria. El CRF actúa entonces en las células basofílicas del interior de la pituitaria para inducir la síntesis de proopiomelanocortina, una poliproteína que

subsecuentemente va a formar corticotropina,  $\beta$ -endorfina y la hormona estimulante  $\alpha$ -melanocito.<sup>16,32</sup>

Como ya se mencionó con anterioridad, el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) tiene células que liberan CRF y las células basofílicas de la pituitaria son las que producen ACTH. El núcleo paraventricular recibe una densa inervación catecolinérgica. Esta innervación hace contacto con células que tienen CRF. La activación catecolinérgica durante el estrés se demostró al comprobar la liberación de noradrenalina en el núcleo paraventricular al mismo tiempo que ocurre un incremento en la liberación de ACTH en la pituitaria.<sup>114,139,144</sup>

El CRF desarrolla una actividad estimulante extensa y también actúa sinérgicamente con las moléculas que son resultado de su actividad. Algunas neuronas contienen CRF y han sido encontradas por todo el cerebro, pero la mayor concentración de neuronas que contienen CRF se encuentran localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo. En el curso de una respuesta de estrés, el CRF estimula la síntesis y secreción de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas. En consecuencia, las concentraciones de noradrenalina y adrenalina están elevadas durante el estrés. Estas catecolaminas, junto con los corticosteroides, representan las hormonas del estrés.<sup>155,156</sup>

Las neuronas del *locus coeruleus* del hipotálamo también tienen receptores para CRF. Por lo tanto, si CRF es un importante regulador del eje HHA es posible que una disfunción o desregulación de su producción implique un desorden de los tres sistemas, nervioso, endocrino e inmune que puede estar asociado a enfermedades.<sup>63</sup> Además, las células con receptores para el CRF por lo general hacen sinapsis con las terminales noradrenérgicas, en el núcleo paraventricular del hipotálamo.<sup>144,157,158</sup>

**7.2. Las Citocinas.** Las citocinas son consideradas como los principales mensajeros responsables de la comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune. A continuación se presentan brevemente algunas generalidades sobre las citocinas.

Se ha reportado que algunas citocinas pueden activar el eje HHA y que, como una consecuencia, se observa un incremento en la producción de los glucocorticoides que caracterizan la respuesta de estrés. Aunque IL-1 ha sido considerada como la citocina que desempeña el papel más importante en la activación del eje HHA, ha sido ya evidente que otras citocinas como IL-6 y TNF- $\alpha$ , ejercen acciones similares. Todas esas citocinas estimulan la función neuroendocrina, porque actúan a nivel del hipotálamo donde inducen la liberación de CRF, aunque también ha sido reportado que actúan directamente a nivel de la glándula hipófisis y de la glándula adrenal. Cuando las citocinas son liberadas en el curso de una infección, pasan a la sangre y pueden llegar hasta el cerebro. En ese momento se observa que después de la estimulación del eje HHA se comienza a elevar la concentración de glucocorticoides de la sangre.<sup>141,143,1159</sup>

Varias áreas del cerebro, incluyendo el giro dentado, hipocampo, el plexus coroides y la corteza frontoparietal, tienen receptores para IL-1. Esta citocina es producida en el sistema nervioso central por células de la glía (particularmente astrocitos y microglía) y también por células neuronales. Sin embargo la IL-1 y otras citocinas también llegan al cerebro desde la sangre, utilizando regiones donde se ha comprobado que la barrera hematoencefálica está ausente. Se ha demostrado la presencia de receptores para la IL-1 en los axones de neuronas hipotálamicas las cuales están ramificadas extensamente hacia otras regiones del cerebro. Por esa razón, la administración de citocinas en algunas enfermedades tales como el cáncer y el SIDA o en

casos de inmunodeficiencias pueden tener efectos neurotóxicos, o simplemente provocar algunos síntomas, por ejemplo anorexia o fiebre.<sup>125,130</sup>

Citocinas tales como IL-1, el TNF- $\alpha$  y la IL-6 pueden ser liberadas por células inmunes, específicamente por los macrófagos, durante la activación inmune y posteriormente pasan a la sangre y llegan al cerebro. Estas citocinas afectan el cerebro y son responsables de cambios en el metabolismo de corticosteroides y norepinefrina. Aunque la barrera hematoencefálica existe para excluir sustancias solubles en agua tales como péptidos circulantes y proteínas del cerebro, los resultados de algunos trastornos han demostrado que esta barrera no está presente en el área del núcleo preóptico del hipotálamo. Esta situación puede explicar porque ciertas neuronas en el núcleo preóptico tienen receptores para IL-1, TNF- $\alpha$ , e IL-6. Los resultados de varios trabajos han sido tomados como una prueba de su paso de la circulación al cerebro.<sup>125,143</sup>

La citocina pro-inflamatoria IL-1 $\beta$  tiene un papel crucial en la respuesta inmune ya que es liberada por muchas células presentadoras de antígeno para estimular (durante una infección o un proceso inflamatorio) la membrana de los linfocitos Th que reconocen los epítopes. Sin embargo, se ha demostrado que esa misma citocina estimula el eje HHA, dando como resultado un aumento en la secreción de ACTH. Este efecto ha sido atribuido a una acción directa de IL-1 $\beta$  sobre el sistema neuroendocrino. Sin embargo también ha sido demostrado que IL-1 $\beta$  incrementa el movimiento de monoaminas en el hipocampo, en el hipotálamo y en la corteza pre-frontal, lo cual ha sido atribuido el efecto de la IL- $\beta$  sobre el sistema nervioso. Hay evidencias que indican que IL-1 $\beta$  es sintetizada por células de la glía y también por las neuronas. Asimismo se ha encontrado que la liberación de esa citocina se incrementa por el estrés. En el hipocampo se encuentra una alta cantidad de receptores para IL-1 $\beta$  y por lo tanto se han reportado que esta citocina

tienen varios efectos sobre esa área del cerebro. Se ha demostrado que IL-1 $\beta$  inhibe la potenciación hipocampal a largo plazo y que, además, inhibe la liberación de acetil-colina y glutamato en el hipocampo.<sup>57,103,114,161</sup>

La interleucina-1 (IL-1) es uno de los mediadores clave inmunológico y patológico de la respuesta al estrés, cuando ocurren desafíos antigénicos intensos o infecciones. La IL-1 tiene una potente acción neuroendocrina que incluye la estimulación del eje HHA y la inhibición del eje hipotalámico pituitario gonadal. El efecto de IL-1 está mediado a través de la unión a los receptores específicos de alta afinidad para la citocina.<sup>103,114,130</sup>

CITOCINAS	EFEECTO
IL-1	aumenta los niveles de ACTH
IL-1 $\beta$	Estimula la liberación de CRF
IL-6	Aumenta la liberación de CRF en el hipotálamo .
IL-2	Estimula ACTH, CRF, PRL y TSH Inhibe FSH, LH y GH

*Tabla.2. Algunos de los efectos que ejercen las moléculas proinflamatoria en el SNC.*

**7.3. Mineralocorticoides y glucocorticoides.** Se ha podido demostrar que la atrofia de las dendritas puede ser provocada por un exceso en la producción de glucocorticoides, debido a que este efecto se ha podido anular al bloquear sus receptores. Muchos estudios han demostrado que los glucocorticoides suprimen la acción pro-inflamatoria de las citocinas (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y que a su vez esas moléculas estimulan el HHA y provocan un aumento de los glucocorticoides *in vivo*. Las hormonas glucocorticoides regulan negativamente el eje HHA cuando se unen a sus receptores específicos en el interior de

la glándula pituitaria, en el hipotálamo y en otras áreas del cerebro como el hipocampo, que es el lugar donde se ha encontrado la más alta concentración de receptores para los glucocorticoides.<sup>100,162,163</sup>

Los glucocorticoides como la corticosterona en los ratones o el cortisol en los humanos, se unen a sus receptores específicos que se encuentran tanto en neuronas como en astrocitos. Pero bajo condiciones normales, los glucocorticoides pueden ocupar los receptores mineralocorticoides de alta afinidad, mientras que los receptores de baja afinidad son ocupados solamente después de una sobrerregulación de glucocorticoides. Los niveles de glucocorticoides son afectados por una variedad de factores, tales como los mismos corticosteroides, los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, el AMPc, la insulina y la hormona tiroidea.<sup>32,164</sup>

Los corticosteroides actúan en el cerebro para regular una gran cantidad de funciones adaptivas y hemostáticas y también para regular la respuesta al estrés. Los corticosteroides ejercen su acción en el cerebro principalmente a través de sus dos tipos de receptores (para glucocorticoides y para mineralocorticoides) que se encuentran en el citoplasma y a los cuales se unen. Posteriormente los complejos formados pasan al interior del núcleo en donde se unen a los genes y actúan como factores de transcripción para regular la expresión de los neuropéptidos y de citocinas y otras sustancias. Los glucocorticoides, participan en el control de excitabilidad basal y en respuesta de comportamiento, mientras que los mineralocorticoides como la aldosterona están involucrados en la terminación de la respuesta del estrés y en la supresión del incremento de la excitabilidad por estímulos excitatorios. El hipocampo contiene ambos tipos de receptores. Durante el estrés, los corticosteroides aumentan su concentración en la sangre y en los tejidos y sus funciones se incrementan.<sup>157,165,166,167</sup>

Los receptores del hipocampo para corticosteroides desempeñan un papel importante en el mantenimiento del control homeostático, ya que su expresión puede estar finamente regulada. Los genes de expresión son muy sensibles a manipulaciones ambientales durante la infancia y la vejez.<sup>32</sup>

La activación neuroendocrina del eje HHA por las citocinas que estimulan el hipotálamo se encuentran moduladas por una retroalimentación negativa mediada por los receptores para los glucocorticoides, lo cual resulta en un apagamiento de la respuesta de estrés. Varios sitios de retroalimentación glucocorticoides han sido propuestos. Tanto en la hipófisis, el hipotálamo, el hipocampo y la corteza frontal se ha observado que después del estrés disminuye la cantidad de receptores para los glucocorticoides.<sup>130,168.</sup>

La habilidad de los organismos para responder al estrés se debe a su capacidad para modificar la expresión de los genes que codifican para el receptor glucocorticoideo. En ratas ya adultas el estrés crónico disminuye la expresión del RNAm del receptor glucocorticoideo y también los niveles de receptores en sitios específicos del hipocampo.<sup>130,136</sup>

Una exposición a un estrés crónico agrava esta situación ya que provoca una disminución dramática en la expresión de RNAm del receptor glucocorticoideo en el hipocampo, siendo las regiones más afectadas la región CA1,CA2 y el *girus dentado*, mientras que la expresión del RNAm del receptor glucocorticoideo en la región CA3 no es alterado. Pero al no estar disminuida la expresión de los receptores glucocorticoideos, esta área del hipocampo es la más susceptible a daño por el estrés crónico.<sup>56</sup> En cambio

después de una exposición a un estrés agudo no se ha observado una disminución en la expresión del gene del receptor.<sup>169,170</sup>

La importancia de regular la expresión del gene del receptor glucocorticoideo después de una exposición a un efecto estresante reside en la facilitación del eje HHA para responder al estrés, lo cual se logra al reducirse la capacidad de estimular de los glucocorticoides. Disminuir los niveles de receptores para glucocorticoides después de una estimulación estresante, puede servir para proteger el hipocampo de los efectos del estrés ya que las neuronas hipocampales son altamente sensibles a las concentraciones elevadas de glucocorticoides. Es posible que el mismo mecanismo sirva para proteger otras áreas.<sup>172,173,174</sup>

**7.4. Prostaglandinas (PG).** Estos son otros mediadores que también participan en las interacciones entre los sistemas neuroendocrino e inmune. Las células neuronales o gliales en el SNC pueden sintetizar y liberar PG, de la misma manera que lo hacen los macrófagos del sistema inmune que se encuentran fuera del cerebro. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos sobre la importancia funcional que tienen las PG en las reacciones inflamatorias y antiinflamatorias, pero aún así ésta no ha sido completamente aclarada.

Se sabe que las PG están involucradas en la modulación de la fiebre y otras funciones neuroendocrinas. Esto significa que las células del SNC tienen receptores para prostaglandinas. Pero el estrés y otros traumas inducen cambios en su producción ya que por ejemplo las citocinas pueden influenciar su síntesis, de igual manera los GC también regulan la síntesis y liberación de las PG en el cerebro. Ha sido evidente que,

bajo ciertas condiciones la producción de PG puede incrementarse y bajo otras se puede inhibir.<sup>90,115</sup>

Una vez demostrado que el hipocampo tiene una gran cantidad de receptores para interleucina-1 y prostaglandinas, ésta región del cerebro ha sido el área más estudiada. Algunos estudios han tratado de aclarar cómo IL-1 aumenta la producción de PG en el cerebro.<sup>55</sup> En un principio se pensaba que las PG influenciaban la liberación de citocinas por los macrófagos en el cerebro, pero al ser inhibido este mecanismo no se ha observado una disminución del número y la cantidad de citocinas. La participación de las prostaglandinas en las interacciones entre los sistemas neuroendocrino e inmune, a nivel del cerebro, continúan bajo estudio.<sup>118,173</sup>

**7.5. Dehidroepiandrosterona (DHEA).** Este es un esteroide que se encuentra presente en pequeñas cantidades en la sangre de jóvenes adultos de los dos sexos. Una muy pequeña cantidad de la DHEA producida se metaboliza hasta convertirse en testosterona. A pesar de ser una hormona sexual, la DHEA es también un componente importante de la respuesta de estrés ya que su concentración es baja en muchos casos de depresión y/o angustia. Sus niveles disminuyen después de aplicar distintos estímulos estresantes y esto tiene importancia tanto desde un punto de vista gonadal como del SNC.<sup>35</sup>

La DHEA puede antagonizar el cortisol. Además, bajos niveles de DHEA o altos niveles de cortisol, o ambas situaciones al mismo tiempo pueden causar los mismos efectos en el funcionamiento del cerebro. La DHEA puede actuar directamente en receptores para el neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) el cual se encuentra extensamente en el cerebro, siendo éste un posible mecanismo para este papel en enfermedades mentales, ya que la estimulación del receptor para GABA

disminuye la excitabilidad de las neuronas. En cambio la DHEA ha resultado ser un buen estimulante de las funciones inmunes que decaen con el envejecimiento.<sup>90,176</sup> La dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) tiene un efecto contrario sobre el SNC, ya que actúa como un antagonista GABAérgico. Los roedores que tienen mayor actividad durante la noche disminuyen su producción de DHEAS durante el día. Además los niveles de DHEAS se incrementan durante el estrés y los estados de ansiedad o depresión, al mismo tiempo que durante esos estados disminuyen los niveles de DHEA.<sup>91</sup>

**7.6. Serotonina.** El estrés también activa el sistema serotoninérgico, ya los niveles de serotonina y dopamina se elevan con el estrés y aunque todavía no hay pistas concretas que indiquen exactamente el papel que desempeñan estos neurotransmisores como mediadores en las interacciones entre los sistemas inmune y neuroendocrino, estos pueden estimular la actividad del HHA. La serotonina también puede ser liberada por las células cebadas que se degranulan durante los episodios de alergias. Los opiodes, incluyendo las encefalinas, son un gran grupo de péptidos que tienen efectos antinociceptivos y que han sido aislados del cerebro y la glándula pituitaria. Las encefalinas almacenadas en la médula adrenal son co-secretadas en respuesta al mismo estímulo que induce la secreción de catecolaminas, resultando un aumento en los niveles opiodes sanguíneos.<sup>35,162</sup> Los opiodes pueden modificar la liberación de citocinas proinflamatorias ya que disminuyen la producción de INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4 y afectan la producción de anticuerpos y la actividad de las células NK.

Las neuronas serotoninérgicas tienen un contacto sináptico con neuronas que contienen un factor liberador de corticotropina y que están localizadas en el núcleo paraventricular del hipocampo. De esta manera el sistema serotoninérgico puede

modular la liberación de CRF y participa en la modulación del eje HHA en respuesta al estrés.<sup>162</sup>

**7.7. Neuropéptidos.** Estas sustancias son muy importantes para las funciones del SNC. Las neuronas utilizan dos tipos de sustancias químicas para la comunicación inter-neuronal. Los primeros son las aminas y los aminoácidos y los segundos son los neuropéptidos. La producción de éstos últimos puede estar modificada por el estrés y, además, esos cambios también pueden influir sobre los linfocitos del sistema inmune.

El área límbica del cerebro es particularmente importante en el humor, las emociones y las motivaciones. Esta región del SNC es muy rica en la producción de neuropéptidos, cuya síntesis aumenta después aplicar un factor estresante. Esos factores estresantes aumentan la producción del factor liberador de corticotropina (CRF).<sup>114</sup>

**7.8. Vasopresina.** La vasopresina es una hormona peptídica familiar en la sangre, pero el cerebro la usa como neurotransmisor principalmente en el sistema límbico. La vasopresina trabaja sinérgicamente con el factor liberador de corticotropina de la pituitaria y por lo tanto, también su producción y sus efectos pueden estar alterados en el curso de una respuesta de estrés.<sup>35,172</sup>

**7.9. Catecolaminas.** Las catecolaminas tales como dopamina, noradrenalina y adrenalina son sintetizadas a partir de la tirosina y actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso central y en la periferia. La noradrenalina además juega un papel importante en el aprendizaje y la memoria. Las catecolaminas son importantes mediadores de la respuesta del estrés, de allí que tanto el aprendizaje como la memoria pueden resultar alterados en dichas circunstancias. Los linfocitos y los macrófagos también tienen

receptores para las catecolaminas y sus funciones se modifican cada vez que aumenta la liberación a la sangre de esos neurotransmisores. A través de las catecolaminas, el estrés influye tanto en el SNC como en el sistema inmune.<sup>115,170</sup>

**7.10. Antígenos de histocompatibilidad.** A un lado de todos los factores mencionados anteriormente y cuya producción por el sistema nervioso se modifica en las situaciones de estrés, ahora se mencionan algunos productos del sistema inmune que también influyen sobre las interacciones bidireccionales entre los tres sistemas.

Se ha encontrado que la expresión de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad es casi nula o está ausente en el cerebro de los adultos normales, pero cuando se ejerce un estímulo estresante entonces se incrementa la expresión de estas moléculas que son necesarias para la presentación de antígenos a los linfocitos T. En el cerebro, las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad se encuentran en la microglía y es raro que están ausentes en los astrocitos.<sup>157,167</sup> Las moléculas de clase II intervienen en la presentación de antígenos del sistema nervioso a los linfocitos Th2 y pueden participar en la producción de autoanticuerpos después de un daño neuronal y del consiguiente aumento de la permeabilidad capilar a su alrededor.

**7.11. Otras citocinas.** Por otra parte, también conviene mencionar que el CRH juega un papel muy importante en la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina durante el estrés, a través de la corticotropina. Esta hormona también inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y de la hormona liberadora de tirotrópina. Durante el estrés la combinación de un aumento en la producción de glucocorticoides y catecolaminas resulta en la supresión de la síntesis de la IL-12 (necesaria para la estimulación de los

linfocitos Th1) y en un aumento en la producción de IL-10 (inhibidor de Th1). Esta situación convierte a las personas estresadas de una manera crónica en individuos que tienen desviada su respuesta de Th1 a Th2, lo cual los convierte en vulnerables a ciertas enfermedades bacterianas y les debilita la defensa contra ciertos tumores.<sup>21,165</sup>

**7.12. Neurotrofinas.** Algunos investigadores reportan que el estrés también altera la expresión de las neurotrofinas BDNF y TN-3 en el hipocampo. De modo que estas sustancias también forman parte del conjunto de mediadores que participan en las interacciones bidireccionales entre los sistemas inmune y neuroendocrino. Otros investigadores en cambio reportan que el estrés fisiológico o el estrés moderado no parecen cambiar la expresión de neurotrofinas en el hipocampo, lo cual indica que las neurotrofinas no están probablemente involucradas en el mecanismo de atrofia dendrítica. De todos modos, esto no excluye la posibilidad de que una disminución en la producción de neurotrofinas puede provocar una pérdida neuronal permanente que se ha observado en los casos de un prolongado y más severo estrés.<sup>114,125</sup>

**7.13. Mediadores de la muerte celular.** El mecanismo de muerte celular que está asociado al daño neuronal es controversial. Muchos reportes indican que la muerte celular en el cerebro siempre se lleva a cabo por apoptosis, la cual involucra la expresión e iniciación de muerte celular programada. Se sabe que la apoptosis desempeña un importante papel en lo que son las enfermedades neurodegenerativas. Aunque también se sabe que la muerte neuronal puede ser una consecuencia de otro proceso que es necrosis, pero en un menor porcentaje.<sup>168</sup>

Ambos fenómenos (necrosis y apoptosis) representan dos distintos mecanismos de muerte celular. La necrosis se caracteriza por edema celular, daño a orgánulos

celulares, lisis de membranas, liberación del contenido celular e inflamación. En contraste la apoptosis es un proceso activo de destrucción celular sin liberación de su contenido, lo cual morfológicamente está caracterizado por una reducción del tamaño de la célula, condensación de la cromatina y fragmentación del DNA. Además a la apoptosis también se asocia con la síntesis de nuevo mRNAs y proteínas. Los mediadores de la apoptosis pueden ser variados. Los radicales libres, producidos por las células de la glía cuando son activadas, desencadenan una muerte neuronal por apoptosis.<sup>68</sup> Aparentemente el aumento en la concentración de los glucocorticoides de la sangre también representa un factor estimulante de la apoptosis. Si después del daño cerebral y del aumento de la permeabilidad capilar se estimulan linfocitos T autorreactivos, también es necesario tomar en cuenta que estas células pueden ejercer su efecto citotóxico provocando la apoptosis de la células blanco a través de la liberación del TNF- $\gamma$  y de la unión de esta citocina a su receptor.

Como se mencionó en la sección correspondiente a las citocinas, todos estos fenómenos de daño y muerte neuronal y reacciones inflamatorias en el cerebro, pueden tener relación con las respuestas de estrés, de este modo se puede decir que, a través de las interacciones entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino, los efectos del estrés sobre el sistema nervioso central resultan sumamente importantes.

Sin embargo, en otros casos la lesión cerebral es el episodio inicial. Así por ejemplo, la necrosis de las células del SNC puede ser una consecuencia de la interrupción del suministro de oxígeno por arteriosclerosis progresiva, intoxicaciones, infecciones o enfermedades neurodegenerativas. Pero aún en estos casos es frecuente que las células dañadas evolucionen hacia una muerte celular por apoptosis, y no hacia una muerte celular por necrosis que es muy poco frecuente.

## CAPITULO VIII.

# AUTOINMUNIDAD ANTI SISTEMA NERVIOSO

---

**8.1. La presentación de antígenos y la formación de autoanticuerpos.** Se ha demostrado que la vigilancia inmune del sistema nervioso central (SNC) puede ocurrir a través de la activación de células residentes que se han especializado en presentar autoantígenos a los linfocitos del sistema inmune. Las células presentadoras de antígenos (CPA) que se encuentran en el SNC cumplen con este requisito ya que, (1) son células que pueden fagocitar y procesar autoantígenos neuronales o gliales, (2) tienen la posibilidad de expresar sobre su membrana las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y demás glucoproteínas necesarias para que los antígenos presentados sean reconocidos por linfocitos T CD4+ y (3) pueden activar las células CD4+ para que respondan contra los antígenos del SNC. Toda esta actividad de las CPA se puede observar a menudo después que ha ocurrido la muerte de neuronas en alguna región del cerebro.<sup>173</sup> Sin embargo durante muchos años se ha rechazado la existencia de estos mecanismos porque normalmente, la barrera hematoencefálica no permite la salida de los linfocitos de los vasos sanguíneos y su migración hacia el tejido nervioso donde están las CPA.

Ha sido solamente en los últimos años que se han encontrado evidencias que muestran que las células perivasculares sí participan en la presentación de antígenos dentro del SNC. Las CPA deben tener una localización estratégica en la interfase entre el

endotelio de los vasos sanguíneos y los límites de la glía.<sup>173</sup> Sin embargo, la presentación de los antígenos extraños siempre va a depender de que estas sustancias puedan cruzar la barrera hematoencefálica. En el caso de los antígenos propios, se necesitaría una extravasación de los linfocitos circulantes para que éstos pudieran reconocer los epitopes que se presentan dentro del SNC.

Poco se sabe sobre cómo el sistema inmune detecta antígenos extraños o autoantígenos estando intacta o controlada la barrera hematoencefálica.<sup>71</sup> De esta manera, durante años ha sido muy difícil de explicar cómo, bajo condiciones normales, se puede iniciar una respuesta autoinmune contra los antígenos del SNC. Se supone que, estando la barrera cerebral intacta y habiendo una baja sensibilidad del endotelio cerebral a los estímulos cerebrales inflamatorios, normalmente está prevenida la entrada de proteínas del suero hacia las zonas degenerativas que están más allá de la barrera hematoencefálica.<sup>120</sup> Solamente una lesión vascular o el aumento de la permeabilidad capilar en algunas lesiones del cerebro (por anorexia o por estrés) pueden explicar que los linfocitos del sistema inmune reconozcan los antígenos del sistema nervioso.

De acuerdo con lo anterior, se supone que ciertos antígenos que están detrás de la barrera hematoencefálica intacta permanecen ocultos del sistema inmune por largo tiempo o durante toda la vida pero que sin embargo, en cualquier momento, su reconocimiento "accidental" por los linfocitos pueden evocar una respuesta de hipersensibilidad retardada y causar una desmielinización que puede ser moderada o masiva.

El estrés es un factor importante en la autoinmunidad contra los antígenos del SNC ya que, al existir una interacción bidireccional entre los sistema inmune y neuroendocrino, la estimulación del eje HHA puede causar una alteración en el equilibrio

que debe existir entre una gran variedad de hormonas, las cuales ejercen un impacto significativo en la respuesta inmune, principalmente en el estrés crónico.

En modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) realizados en ratas, los animales estresados con signos clínicos moderados, presentan una respuesta humoral exacerbada contra antígenos de mielina, mientras que animales estresados con síntomas clínicos más graves presentan una depresión significativa de la respuesta inmune. En estos casos se ha podido detectar la presencia de anticuerpos IgG anti-mielina encontrándose que cuando el desequilibrio neuroendocrino es agudo o transitorio se favorece una respuesta humoral más pronunciada o una respuesta notoria celular.<sup>171,172</sup>

**8.2. El daño causado por los autoanticuerpos en el SNC.** Desde hace años se trabaja en el aislamiento, purificación y caracterización de los antígenos propios del SNC que pueden estimular a los linfocitos del sistema inmune. En ratones, se han preparado antisueros contra los antígenos que están presentes en la corteza frontal, la corteza occipital, la corteza temporal y el núcleo caudal entre otros. En otros casos los autoanticuerpos se obtienen de animales que se encuentran sujetos a condiciones experimentales particulares. Así por ejemplo, en experimentos en los que se tiene un modelo de epilepsia generalizada, la inducción de una respuesta de estrés provoca la formación de anticuerpos contra la proteína básica de mielina de cerebro, la proteína S-100 y la enolasa específica neuronal. Esos anticuerpos reaccionan *in situ* con los antígenos de tejido neuronal.<sup>173,174</sup>

Otros estudios muestran que esos mismos autoanticuerpos se detectan en una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos tales como encefalopatías, esclerosis múltiple, atrofia cerebral, lesiones cerebrales traumáticas, depresión,

accidentes cerebrales, esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer. Esos autoanticuerpos reaccionan con varias poblaciones de neuronas cerebrales, tales como células de Purkinje, astrocitos, células del plexus coroides y células gliales. Además los autoanticuerpos pueden tener reactividad contra neurofilamentos, membranas sinápticas, vesículas sinápticas, microsoma, tubulina, proteína S-100, gangliosidos, enolasa, receptores  $\beta$ -adrenergicos, receptores dopaminergicos, receptores colinergicos, serotonina, norepinefrina, dopamina y sustancia P.<sup>173,174,175</sup>

La mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que la formación de autoanticuerpos generalmente es un proceso secundario que se presenta a continuación de una lesión en el SNC. Sin embargo también existen diversos trabajos que muestran como los autoanticuerpos contra los antígenos del cerebro pueden provocar la desmielinización de la sustancia gris, la pérdida de la actividad bioeléctrica neuronal, el bloqueo de diferentes receptores de membranas neuronales, ataques epilépticos, encéfalomiélitis, deterioro en el aprendizaje, malformaciones de la memoria y muerte neuronal. Además, está bien documentado que la aparición de los anticuerpos contra los antígenos del cerebro, es un evento asociado con la pérdida de la memoria y el retraso en el aprendizaje.<sup>175</sup>

**8.3. La autoinmunidad y el sistema nervioso central.** La autoinmunidad generalmente se refiere al inicio de una respuesta inmune contra los antígenos propios, lo cual permite que se formen autoanticuerpos o células citotóxicas que se unen a ellos. Esto implica una pérdida de la tolerancia que normalmente el sistema inmune mantiene contra los antígenos propios. A pesar de la frecuencia con la que se puede observar la autorreactividad inmune contra antígenos propios, únicamente algunas enfermedades son clasificadas como enfermedades autoinmunes, es decir como enfermedades donde la

respuesta inmune contra los antígenos propios es la causa de la enfermedad. En la mayoría de los casos, la respuesta autoinmune es secundaria.<sup>177</sup>

Las enfermedades autoinmunes se dividen en (1) enfermedades específicas de órgano, en donde los autoanticuerpos están dirigidos contra los antígenos presentes en órganos específicos como es el caso de la tiroiditis de Hashimoto y la anemia perniciosa y (2) enfermedades no específicas de órgano, en donde los anticuerpos no están dirigidos contra un órgano específico como es el caso de lupus eritomatoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide.

El dogma central de la inmunología, " el horror autotoxico" sostiene que el sistema inmunitario normalmente no reacciona contra lo propio. Esta proposición fue formulada originalmente por Ehrlich al final del siglo XIX y es aceptada hoy como tolerancia inmunológica a los componentes propios, una necesidad obvia para la salud. En concordancia, la autoinmunidad se define como un estado en el cual se pierde esa tolerancia natural a lo propio. Existe una larga lista de factores que pueden facilitar la pérdida de la tolerancia inmunológica.<sup>178,179</sup>

Actualmente se acepta que una serie de factores genéticos y hormonales, así como numerosos factores ambientales, tales como las infecciones por microorganismos (virus), varios otros factores bioquímicos (neurotransmisores y neuropéptidos) y también los factores inmunes (como la presencia de autoanticuerpos), pueden contribuir al desarrollo de las enfermedades denominadas autoinmunes. Hay muchos reportes que muestran una asociación entre las infecciones y la autoinmunidad, como en el caso de los pacientes que han sufrido faringitis por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A y que sufren con posterioridad a la infección un episodio de fiebre reumática o, también, como en el caso de la artritis reactiva que se origina después de una infección por Yersinia.

Esta asociación parece depender de que numerosas secuencias peptídicas microbianas tienen grados variables de homología con las proteínas humanas. Sin embargo, el hecho de que exista dicha homología no significa que automáticamente la infección con dicho microorganismo debe conducir necesariamente a la autoinmunidad, ya que ésta y cualquier otra respuesta del sistema inmune va a depender de cómo sean procesados y presentadas las proteínas que actúan como antígenos por las células presentadoras de antígenos.<sup>180</sup>

**8.4. Autoanticuerpos y enfermedades neurodegenerativas.** Las respuestas autoinmunes han sido consideradas como responsables de algunos síndromes neurodegenerativos. Estas afirmaciones se apoyan en la demostración de autoanticuerpos contra antígenos que están presentes en tumores y cerebro. Se ha encontrado una relación entre la pérdida neuronal y el blanco de los autoanticuerpos. Generalmente, la muerte de neuronas implica una activación de las células de la microglía del SNC las cuales reaccionan de una manera gradual alrededor de las células que han sido dañadas. La activación de la microglía implica proliferación y migración y a menudo fagocitosis activa, cuando hay muerte neuronal. Cabe aclarar que la barrera hematoencefálica no está completamente formada cuando el cerebro es inmaduro y no hay una completa mielinización.<sup>178</sup>

Los oligodendrocitos son células que también participan en esos procesos de reparación ya que ellos son responsables de la formación de la vaina de mielina alrededor de los axones de las células del SNC de los vertebrados. La vaina de mielina es una cubierta que envuelve el axón y facilita la rápida transmisión de impulsos eléctricos a largo de estas prolongaciones que tienen las neuronas para comunicarse entre ellas. Los componentes de la mielina son lipídicos, aunque también contiene varios componentes

proteínicos bien caracterizados. En el SNC las proteínas de mielina incluyen proteínas proteolíticas PLP, proteína básica de mielina, glucoproteína asociada a mielina MAG y glucoproteínas oligodendrocíticas de mielina MOG. Todas ellas son antígenos contra las cuales se pueden formar autoanticuerpos. Cada vez que ocurre un proceso de desmielinización, hay un aumento de la resistencia eléctrica de la vaina de mielina y una redistribución de canales iónicos a lo largo del axón, lo cual resulta en un decremento en la velocidad de conducción o en un bloqueo total de la transmisión eléctrica a lo largo del axón.<sup>179</sup>

Existen muchas enfermedades desmielinizantes y entre las más comunes y más graves está la esclerosis múltiple, la cual se caracteriza por una pérdida focal múltiple de mielina y de oligodendrocitos, más una infiltración linfocítica importante alrededor del área dañada. Algunos investigadores han encontrado que los anticuerpos contra componentes de mielina son capaces de mediar la desmielinización en SNC de adultos.<sup>178</sup>

La activación del sistema inmune es uno de los primeros eventos en el desarrollo de una respuesta inmune. Esa activación por antígenos ocurre previamente a una respuesta autoinmune y/o una reacción inflamatoria, que son dos hallazgos comunes en algunas enfermedades degenerativas del SNC. Un incremento en la producción de IL-2 indicaría activación de linfocitos Th1 (CD4) mientras que un incremento de la cantidad del antígeno CD8 soluble puede sugerir la activación de linfocitos T citotóxicos.

La presencia de autoanticuerpos "naturales" IgG contra antígenos del SNC en el suero normal esta bien documentado. Aparentemente, la formación de estos autoanticuerpos naturales es debida a la habilidad de los linfocitos B para producir un gran repertorio de anticuerpos con especificidad para reconocer una variedad de estructuras químicas incluyendo componentes propios. Esto no implica necesariamente

un reconocimiento de los antígenos del SNC, sino que puede ser una consecuencia de la existencia de antígenos compartidos entre las neuronas y los microorganismos comensales y/o los antígenos de la dieta.<sup>180,181</sup>

**8.5. La barrera hematoencefálica.** Normalmente las células y los antígenos del SNC están separados del plasma y de las células de la sangre circulante por una barrera que restringe el paso de moléculas, principalmente el paso de las proteínas del plasma hacia el cerebro y el fluido cerebroespinal.

La barrera hematoencefálica permite que el SNC sea un sitio "privilegiado inmunológicamente" ya que hay un reducido cruce de sustancias a través del endotelio y una inadecuada conexión de las neuronas con el sistema inmune. Pero la estricta separación que existe entre los sistemas inmune y nervioso por lo general es vencida en cualquier clase de desorden neuroinflamatorio, en donde las células de la glía que fagocitan puede ser activada para que reparen una lesión o eliminen células muertas. Este simple y fisiológico evento de "limpieza" a menudo puede provocar la extensión del daño neurológico inicial y causar una lesión irreversible en el SNC.

En cambio, las respuestas inmunes que dependen de los linfocitos T autorreactivos que circulan en la sangre son poco frecuentes dentro del SNC, ya que en condiciones normales los linfocitos T no pueden atravesar la barrera hematoencefálica y pasar de la sangre circulante al tejido del SNC.

Sin embargo, en el curso de la respuesta inflamatoria que ocurre alrededor de una lesión cerebral, por lo general existe un proceso de vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y expresión de moléculas de adhesión intercelular sobre la superficie de la membrana del endotelio. Por otra parte, una vez que las células de la glía han llevado a cabo el procesamiento enzimático de los tejidos dañados, se inicia la

presentación de antígenos del sistema nervioso. Estos antígenos pueden ser reconocidos por algunos linfocitos B que han tenido la oportunidad de vencer la barrera hematoencefálica en el curso de esa reacción inflamatoria. Como una consecuencia, se puede estimular la respuesta humoral del sistema inmunológico y pueden aparecer en la sangre anticuerpos contra los epitopes de diversas proteínas del cerebro. Por lo general, esta respuesta inmune de anticuerpos es fisiológica y contribuye a limpiar el área dañada. Sin embargo, en algunos casos, la respuesta inmune que incluye la activación de linfocitos T citotóxicos puede provocar que se agraven las lesiones en el SNC.<sup>181,182,183</sup>

Como el cerebro es un "santuario inmunológico" fuera del alcance de los linfocitos a causa de la barrera hematoencefálica, sus antígenos son propios y la producción de autoanticuerpos anticerebro se realiza generalmente en forma local.

Lo primero que sucede es que, una vez ocurrida la lesión cerebral, se aproxima al área dañada cierto número de células capaces de fagocitar. La actividad reparadora de los fagocitos tiene varias secuencias y puede ser estimulada por los astrocitos que liberan factores estimulantes de colonias (CSF-Gm) que actúan acumulando macrófagos en el sitio de lesión inflamatoria. Una parte de las células reparadoras fagocitan e inician las reacciones enzimáticas que conducen a la digestión del material endocitado y a la aparición de oligopéptidos inmunogénicos que son transportados al aparato de Golgi utilizando moléculas chaperonas.

Las citocinas liberadas por las células de la glía pueden estimular la síntesis aberrante de moléculas de histocompatibilidad clase II en varias poblaciones de células del cerebro y su expresión sobre la membrana para presentar los péptidos inmunogénicos. Una vez reconocidos por los linfocitos, esos péptidos estimulan una respuesta autoinmunológica contra algunas proteínas propias del cerebro como la mielina.

Una vez que han reconocido los antígenos propios, los linfocitos Th1 CD4 colaboradores pueden liberar citocinas proinflamatorias (IL-2 e INF-gamma) capaces de estimular una respuesta citotóxica y de fagocitosis más intensa sobre las células dañadas. Otro aspecto interesante de esos linfocitos que han reconocido antígenos es que sus citocinas pueden actuar como neurotransmisores e influyen directamente sobre las actividades del cerebro.<sup>183,184</sup>

**8.6. La respuesta inmune contra los antígenos del SNC.** Se ha confirmado que suele ser frecuente la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos del cerebro, e incluso se ha demostrado su producción en un pequeño porcentaje de personas sanas. En el caso de algunas enfermedades como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, el envejecimiento y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que tienen un compromiso del sistema nervioso central (SNC), se han propuesto que los anticuerpos anti-antígenos del cerebro son el resultado de una respuesta prolongada de estrés, particularmente de tipo oxidativo que lesiona las neuronas y facilita la expresión de los antígenos que caracteriza la muerte celular.<sup>184</sup>

Se ha despertado un gran interés sobre las causas, el significado y el pronóstico que puede tener la aparición de la autoinmunidad anti-cerebro y de todas las posibilidades que se han presentado, han merecido especial atención el estudio de las respuestas de estrés. Se mencionan a continuación algunos resultados de experimentos realizados sobre animales de laboratorio.

Por ejemplo, a un grupo de ratas adultas que no han recibido estimulación estresante temprana, se les provoca una respuesta de estrés mediante toques eléctricos

en la cola o colocándolas en una jaula con exceso de población. Los resultados de este experimento revelan que los animales estresados sintetizan espontáneamente anticuerpos dirigidos contra antígenos del cerebro, con especificidad para la enolasa cerebral y la proteína S-100. Estos anticuerpos son transitorios ya que desaparecen en un mes, pero constituyen una demostración de que su producción se inicia por un mecanismo de estrés. En otros experimentos los investigadores han comprobado que la inducción de un estrés temprano modifica la conducta de los animales adultos, al mismo tiempo que los hace resistentes a la inducción de enfermedades autoinmunes como la artritis y los convierte en animales hiper-reactores que tienen niveles más elevados de corticosterona después de cualquier situación estresante experimental. Pero este tipo de asociaciones entre el estrés y la autoinmunidad no pueden ser considerados como definitivos porque otros estudios han mostrado que el estrés neonatal predispone a los animales adultos y les aumenta la susceptibilidad a la encefalitis experimental autoinmune.<sup>173,175</sup>

Por otra parte, ciertos investigadores han demostrado la presencia de anticuerpos anti-proteínas de choque térmico (hsp) como hsp-70 y hsp-65. Algunos investigadores consideran que algunos de los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos del sistema nervioso central son en realidad anticuerpos anti-hsp a causa, primero, de la sobreproducción de estas moléculas por las células de la glía y en segundo lugar, posiblemente por los antecedentes de una sensibilización a otras hsp similares de los microorganismos en el curso de alguna infección.

Otros trabajos han revelado que en el curso de la encefalitis alérgica experimental, la exposición a ciertos super-antígenos bacterianos, como la enterotóxina B, exacerba la evolución de esa enfermedad autoinmune del cerebro. Asimismo, se ha observado que

en las células normales vecinas al sitio de lesión, las citocinas como TNF- $\alpha$  y el óxido nítrico pueden ser agentes inductores de apoptosis y cuando su producción aumenta, pueden extender el área de la lesión y contribuyen a prolongar la respuesta de anticuerpos anti-cerebro.

Los autoanticuerpos contra los antígenos del cerebro pueden tener una participación activa en algunas lesiones tisulares de hipersensibilidad y pueden agravarlas por activación del sistema complemento en el cerebro. Sin embargo también conviene tener presente que en la mayor parte de los casos, esos mismos autoanticuerpos pueden ser ejecutores de un trabajo inmunológico "de limpieza" o de reparación en el área dañada por las actividades de los linfocitos T citotóxicos y de los macrófagos activados.

**8.7. El origen de los autoanticuerpos.** La diversidad de las respuesta humoral y celular del sistema inmune está íntimamente relacionada con el reconocimiento de lo propio y de lo no propio. La primera función de un sistema inmune es la de reaccionar virtualmente contra cualquier sustancia extraña que se encuentre dentro del cuerpo. Está bien establecido que, a través de un proceso aleatorio de recombinación de los genes que codifican para los sitios activos de los receptores de los linfocitos, un individuo puede producir anticuerpos específicos contra todos los determinantes existentes en el universo. No obstante, el origen de los autoanticuerpos es un tema que continuará sujeto a discusión.<sup>176</sup>

Algunas investigaciones han mostrado que hay una estrecha relación entre la aplicación de algunas vacunas y las enfermedades autoinmunes. Así por ejemplo, han sido encontrados autoanticuerpos anti-cerebro después que se aplican vacunas contra el virus de la hepatitis B. Otras vacunas han sido asociadas con la aparición de la artritis reumatoide (las vacuna contra el tétanos, influenza, polio y otras) después de la

producción de autoanticuerpos. Todo esto puede ocurrir a causa de que existen similitudes estructurales entre los antígenos propios y los antígenos virales u otros componentes de la vacuna.<sup>9</sup>

En muchos casos no está claro si las respuestas autoinmunitarias están dirigidas contra antígenos propios sin modificar o contra antígenos propios que han sido alterados por cualquier agente, como por ejemplo los virus. Los estudios realizados en animales apoyan la idea de que las enfermedades autoinmunitarias pueden ser la consecuencia de un amplio espectro de anomalías genéticas e inmunológicas que difieren de un individuo a otro dependiendo de la presencia o de la ausencia de muchos factores facilitadores superpuestos. Algunos de ellos son exógenos (como los virus y las bacterias), mientras otros pueden ser endógenos (como las hormonas o la presencia de algunos genes anormales).<sup>39,177</sup>

**8.8. Mecanismos que median las enfermedades autoinmunitarias.** El primer (i) mecanismo responsable de una enfermedad autoinmune es la actividad del autoanticuerpo que se une con algún antígeno propio en la superficie celular, modificada o sin modificar. Por lo general, la destrucción de las células o tejidos sobreviene a causa de la presencia del complemento que se activa, pero en ocasiones también puede ser el resultado de una citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. En algunos otros casos los autoanticuerpos están dirigidos contra receptores de membrana que funcionan en las células normales, como los receptores para la acetilcolina en el caso de la miastenia. Estos autoanticuerpos pueden estimular o inhibir funciones celulares especializadas sin que haya destrucción de las células.

(ii) Los complejos inmunitarios autoantígeno-autoanticuerpo pueden formarse en los líquidos intercelulares o en la circulación general y finalmente mediar la lesión tisular. Estos complejos, dependiendo de su tamaño, el cual está determinado por la proporción de los dos reactantes, pueden circular y depositarse en los tejidos de todo el cuerpo por lo general en los que poseen extensas membranas filtrantes (riñón, plexo coroideo). Algunos componentes del sistema complemento, así como las células granulocíticas y los monocitos por lo general son atraídos a los sitios donde se depositan los complejos antígeno-anticuerpo y su intervención puede provocar la muerte de las células vecinas. En la miocarditis observada en las infecciones crónicas por el *Trypanosoma cruzi*, por ejemplo, los complejos inmunes parecen responsables de una parte de las lesiones que aparecen en las fibras del miocardio, pero en otros casos los complejos pueden acumularse en el riñón y provocar una glomerulonefritis.

(iii) Otro mecanismo de lesión en el curso de los procesos patológicos autoinmunes puede estar causado por la actividad de los linfocitos T citotóxicos que han sido sensibilizados. Estas células son capaces de producir lesiones tisulares por medio de varios mecanismos, entre ellos la liberación de perforinas, enzimas proteasas o sustancias que pueden inducir la apoptosis de las células blancas o participar en la inducción de una reacción inflamatoria destructora.<sup>181,183</sup>

### **8.9. Las relaciones entre el estrés y la respuesta autoinmune anti-sistema nervioso.**

Se ha propuesto que los autoanticuerpos contra antígenos del cerebro pueden aparecer como una respuesta prolongada de estrés, particularmente de tipo oxidativo que lesiona las neuronas y facilita la expresión de los antígenos que caracterizan la muerte celular. Todavía no está completamente clara la forma a través de la cual la respuesta inmunológica anti-cerebro aparece después de las lesiones que dependen del estrés

experimental o después de las lesiones que dependen de las infecciones. Tampoco se conoce con certeza si su aparición facilita o interfiere con el funcionamiento normal del sistema nervioso. Se discute si la respuesta inmunológica anti-cerebro del adulto puede o no atenuarse por la respuesta del estrés temprano en el recién nacido. Los resultados de numerosos trabajos de investigación sugieren que las lesiones el hipocampo y la pérdida de la memoria que acompañan al estrés están asociadas con un aumento en la liberación y presentación de los antígenos de mielina y con la síntesis ulterior de autoanticuerpos anticerebro.

Pero por otra parte, todavía no se ha explorado lo suficiente el significado a posteriori que tiene el estrés sobre la pérdida de la tolerancia inmunológica al tejido cerebral. Del mismo modo no se conoce si existe alguna relación entre la autoinmunidad anticerebro y la muerte de gran cantidad de linfocitos inmaduros en el timo hipoplásico de animales recién nacidos estresados por traumatismos, infecciones y/ otros factores.<sup>183,184</sup>

Existen publicaciones que mencionan lesiones neuronales en animales estresados o desórdenes psiquiátricos en individuos expuestos al estrés intenso, particularmente en los excombatientes de las guerras cuando regresan e intentan reincorporarse a la sociedad civil. Está demostrado que los incrementos súbitos o prolongados en la concentración de glucocorticoides a causa del estrés puede provocar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. En algunas circunstancias si el estrés es insuficiente para dañar las neuronas, de todos modos puede dejar comprometida su capacidad para sobrevivir a las agresiones como la hipoxia, la isquemia y la crisis epiléptica.

Por otra parte, el estrés exagera la magnitud de las lesiones que pueden ocurrir en algunos otros desórdenes neurológicos comunes. El daño neuronal puede ser un paso previo para la expresión ulterior de la respuesta autoinmune anticerebro.

A pesar de la existencia de una barrera hematoencefálica, casi todos los autoantígenos del SNC son accesibles a los linfocitos circulantes que por lo general incluyen a los linfocitos T y B autorreactivos. En determinadas circunstancias estas células pueden salirse de la circulación capilar y pasar al tejido nervioso. Se supone que la clave del sistema es el control de los linfocitos T inductores/helper autorreactivos que en condiciones normales no presentan capacidad de respuesta por supresión clonal, supresión T o procesamiento inadecuado del autoantígeno.

La autoinmunidad puede originarse por varios mecanismos que incluyen la participación de estos linfocitos T colaboradores. Estas células pueden ser capaces de reconocer nuevos determinantes transportadores sobre el autoantígeno, ya sea por modificación anormal, por síntesis o por degradación, por reacción cruzada con antígenos exógenos, o por reconocimiento asociativo con determinantes virales o fármacos administrados.<sup>129,183,184</sup>

## CAPITULO IX.

# CONCLUSIONES

---

El presente trabajo se realizó con el fin de actualizar la importancia que tiene el estrés y los efectos que éste puede provocar en las interacciones neuroinmunoendocrinas. La literatura reunida muestra numerosos resultados clínicos y experimentos sobre como el rompimiento del equilibrio homeostático a causa del estrés, puede desordenar la respuesta inmune y aumentar la susceptibilidad a ciertas enfermedades, sobre todo cuando el efecto estresante es crónico.

Todo el sistema inmune puede ser comparado con un órgano sensorial químico, ya que los linfocitos y las otras células del sistema expresan una gran cantidad de receptores específicos de neurotransmisores, esteroides, hormonas peptídicas, citocinas y factores de crecimiento. La interconexión se debe a que muchos productos de los tres sistemas y sus correspondientes receptores se sintetizan en la las células inmunes y nerviosas. Por otra parte la respuesta de alarma del eje HHA tiene un papel clave en las interacciones neuroendocrinas.

Pero el incremento de neurotransmisores, hormonas y citocinas, no es el único problema que se presenta en el estrés ni el más importante. Otros problemas son provocados por el estrés oxidativo a causa de un incremento en la producción de radicales libres, como son el peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, radical hidroxilo. Estos radicales se pueden formar en el caso de las respuestas autoinmunes contra los

antígenos del SNC. Cuando hay un estrés oxidativo muchas veces ocurre un decremento en los niveles de glutatión y de otros antioxidantes y además de  $Fe^{2+}$  que promueve la formación de radicales libres, se acumula en ciertas regiones del cerebro, provocando la muerte celular. Esto es debido a que hay un aumento de  $Ca^{2+}$  intracelular, el cual activa proteasas dependientes de  $Ca^{2+}$ , lipasas endonucleasas y/o enzimas dependientes de  $Ca^{2+}$  como el óxido nítrico sintasa. Las células del cerebro son particularmente vulnerables al daño causado por las especies reactivas de oxígeno, debido a que los ácidos grasos poliinsaturados son los principales constituyentes de la membrana celular siendo entonces un sustrato en la peroxidación de lípidos. La muerte celular provocada por las especies reactivas de oxígeno, ha sido relacionada con enfermedades neurodegenerativas, como lo es la enfermedad de Alzheimer.

El sistema nervioso central puede ser afectado por la respuesta del sistema inmune aún cuando se considera un sitio privilegiado inmunológicamente. La barrera hematoencefálica es quien da al sistema nervioso central la característica de ser inmunológicamente privilegiado, ya que no permite el paso de moléculas a través del endotelio. Pero actualmente se tienen los resultados de estudios que indican que hay regiones cerebrales donde la barrera hematoencefálica está ausente y las moléculas como los autoanticuerpos pueden cruzarla.

La barrera hematoencefálica también se ve afectada cuando hay desórdenes neuroinflamatorios alrededor de células que han muerto por diferentes causas. Las reacciones inflamatorias permiten que las moléculas de la sangre puedan cruzar la barrera hacia el tejido cerebral.

# CAPÍTULO X

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Westerman J. And Bode U. (1999). Distribution of Activated T cell migrating through the body: A matter of life and death. *Immunology Today*.20:302-305.
2. Sacks G., Sargent I. And Redman C.(1999). An innate View of Human Pregnancy. *Immunology Today*.20:114-117.
3. Forquet F., Baras N., Machy P., Tracy J., Zimmermann V., Leserman L. and Davoust J.(1999). Presentation of Antigen internalized through the B cell receptor Requires Newly Synthesized MHC Class II Molecules. *Journal of Immunology*.162:3408-3416.
4. Kaufmann S. And Kabelitz D. (1998).Introduction : The immune response to infectious agents. *Methods in Microbiology*. 25:1-15.
5. Wade W.F., Davoust J., Salamero J., André P., Watts T.H. and Cambier J.C. (1993). Structural Compartmentalization of MHC class II Signaling Function. *Immunology Today*.14:539-545.
6. Geuze H.J. (1998). The Role of Endosomes and Lysosomes in MHC Class II Functioning. *Immunology Today*.19:283-287.
7. Unanue E.R. (1984). Antigen Presenting Function of The Macrophage. *Annual Reviews of Immunology*.2:395-428.
8. Ramachandra L., Song R. And Harding C.V.(1999). Phagosomes are Fully Competent Antigen-Processing Organelles That Mediate the Formation of Peptide: Class II MHC Complexes.*The Journal of immunology*. 162:3263-3272.
9. Mor F., Boccaccio G.L. and Unger T. (1998). Expression of Autoimmune Disease-Related Antigens by Cell of the Immune System. *Journal of Neuroscience Research*. 54:254-262.
10. Rescigno M., Granucci F., Citterio S., Foti M. And Ricciardi C.P. (1999). Coordinated Events During Bacteria Induced DC. Maturation. *Immunology Today*.20:200-202.
11. Hanisch U.K., Neuhaus J., Rowe W. Van Rossum D., Moller T., Kettenmann H. and Quirion R. (1997). Neurotoxic Consequences of central Long-Term Administration of Interleukin-2 in Rat. *Neuroscience*. 79: 799-818.

12. Townsend S.E., Weintraub B.C. and Goodnow C.C. (1999). Growing Up On the Street: Why B-cell Development Differs from T-cell Development. *Immunology Today*. 20:217-219.
13. Swain Susan. (1999). Helper T Cell Differentiation. *Current Opinion in Immunology*. 11:180-185.
14. Burst J. and Cope A. (1999). Turning the Immune System. Maturation. *Immunology Today*. 20:156-157.
15. Westerman J and Pabst R. (1996). How Organ Specific in the migration of 'naive' and 'memory' T cell? *Immunology Today*. 17:278-282.
16. Ockenfels M.C., Porter L., Smyt J. and Kirschbaum C. (1995). Effect of Chronic Stress Associated With Unemployment on salivary Cortisol: Overall Cortisol Levels, Diurnal Rhythm, and Acute Stress Reactivity. *Psychosomatic medicine*. 57:460-467.
17. Pike L. J., Smith L.T., Hauger R., Nicassio P. M., and Patterson T. (1997). Chronic life Stress Alters Sympathetic, Neuroendocrine and immune Responsivity to an acute Psychological Stressor in human. *Psychosomatic medicine*. 59:447-457
18. Luecken L., Suarez E.C. and Kuhn C.M. (1997). Stress in Employed Women: Impact of marital Status and Children at home on Neurohormone Output and Home Strain. *Psychosomatic medicine*. 59:352-359.
19. Dobbs C.M., Feng N., Beck M. and Sheridan J.F. (1996). Neuroendocrine Regulation of Cytokine Production During Experimental Influenza Viral Infection. Effects of Restrain Stress Induced Elevation in Endogenous Corticosterone. *Journal of Immunology*. 157:1870-1872.
20. Apanius V. (1998). Stress and Immune Defense. *Advances in the Estudy of Behaviour*. 27:136-149.
21. Perdrizel A.G. (1997). Heal Shoch response and organ preservation: Model of Stress Conditioning. Edit. Chapman & Hall, pág. 99.
22. Rinaman L. (1999). Interoceptive stress activates glucagon-like peptide-1 neurons that project to the hypothalamus. *American Journal Physiology Society*. 277:R582-R590.
23. Stratakis C.A. and Chrousos P.G. (1995). Neuroendocrinology and Pathophysiology of the stress system. *Annals of new York Academy of Sciences*. 771:1-18.
24. Chrousos G. P. (1998). Stress as a medical and Scientific Ide and Its Implications. *Advances in pharmacology*. 42:552-555.
25. Chrousos P.G.(1998). Stressors, stress, and neuroendocrine Integration of the Adaptive response. *Annals of New York Academy of Sciences*. 251:311-333.
26. Szabo S.(1998). Hans Selye and the development of the Stress Concept. *Annals of New York Academy of Sciences*. 251:19-20.

27. García T.F. (1999). El estrés del recién nacido y los autoanticuerpos anticerebro en adulto. *Acta Pediátrica México*. 20:15-22.
28. Abbas A. K., Lichtman A., Pober J. (1995). Inmunología celular y molecular. 2ª Edición. Editorial interamericana MC Graw-Hill. 3-13,423-442.
29. Dhabhar F.S. Mc Ewen B.(1997). Acute Stress enhance while Chronic Stress Supresses cell-mediated Immunity in vivo: A potential role for leukocyte Trafficking. *Brain, behavior, and immunity*. 11:286-306.
30. Herbert J. (1997). Stress the Brain and Mental illness. *B.M.J.* 315:530-535.
31. Greeber S.J. (1999). Comprehensive Stress Management. Cap.1-4,6,8. 6ª edición. Edit.Mc Graw Hill.
32. Endo Y., Nishimura J.I. and Kobayashi S. (1997). Long-term Glucocorticoid treatments decrease local cerebral blood flow in the rat hippocampus, in association with histological damage. *Neuroscience*. 79:5745-752.
33. Sapolsky R.M.(1996). Why Stress is Bad for your Brain. *Science*. 273:749-750.
34. Golstein D.S. (1998). Catecholaminas In de periphery. *Advances in pharmacology*. 42:529-530.
35. Chrousos P.G., Torpy J.D. and Gold W.P. (1998). Interaction between the Hypothalamic – Pituitary-Adrenal Axis and the Femal Reproductive System Clinical Implication. *Annals of Internal Medicine*; 129:229-240.
36. Boyce T., Chesney M., Alkon A., Tschann J., Adams S., Chesterman B. and Cohen F. (1995). Psychobiologic Reactivity to Stress and Childhood Respiratory Illnesses: Results of Two Prospective Studies. *Psychosomatic medicine*. 57:411-422.
37. Kvetnansky R, Pacak K, Sabban L. E. (1998). Stressor Especificity of Peripheral Catecholaminergic Activation. *Advances in pharmacology*. 42:557-560.
38. Mc Heyzer W.M. and Ahmed R. (1999). B Cell Memory and the Long Lived Plasma Cell. *Current Opinion in Immunology*. 11:172-179.
39. Stites D.P., Stobo J. and Well V. A(1993). Inmunología Básica y Clínica. Autoinmunidad. *Editorial el manual moderno*. 122-155.
40. Marshall G.D., Agarwal S.K., Lloyd C. and Cohen L. (1998). Cytokine Dysregulation Associated with Exam Stress in Healty Medical Student. *Brain, behavior, and immunity*; 12:297-307.
41. Busciglio J., Andersen J.K., Schipper H.M., Giland G.M. and Mc Carty R (199). Stress, Aging and Neurodegenerative Disorders Molecular Mechanism. *Annals of new York Academy of Sciences*. :429-444.

42. Polla B., Bachelet M., Elia G. and Santoro G.M. (1998), Stress Proteins in Inflammation. *Annals of New York Academy of Sciences*. **851**:75-83.
43. Yachie A., Niida Y., Wada T., Igarashi N. and Kaneda H. (1999). Oxidative stress causes endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*. **103**:129-135.
44. Kinouchi H., Kamii H. Mikawa S., Epstein C.J., Yoshimoto T. and Chan P.H. (1998). Role of Superoxide Dismutase In Ischemic Brain Injury a Study Using SOD-1 Transgenic Mice. *Cellular and Molecular Neurobiology*. **18**:609-611.
45. Facchinetti F., Dawson V.L. and Dawson T.M. (1998). Free Radical as Mediators of Neural Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*. **18**:667-670.
46. Hu S., Peterson P.K. and Chao C.C. (1997). Cytokine-mediated Neuronal Apoptosis. *Neurochemical International*. **30**:427-431.
47. Kaal E.C., Veldman H., Soodar P., Joosten E.A. and Dop Bär P.R. (1998). Oxidant Treatment Causes a Dose-Dependent Phenotype of Apoptosis in cultured Motoneurons. *Journal of Neuroscience Research*. **54**:778-786.
48. Wright D.T., Fisher B.M., Chengming Li., Rochelle L.G. (1996). Oxidant stress stimulates mucin secretion and PLC in airway epithelium via a nitric oxide - dependent mechanism. *The American Journal Physiology*. **271**:L854-L861.
49. Matsuok Y., Kitamura Y., Takahashi H., Tooyawa I., Kimura H., Gebick H. P., Nomura Y. and Taniguchi T. (1999). Interferon  $\gamma$  plus lipopolysaccharide Induction of Delayed Neuronal Apoptosis in Rat. *Hippocampus Neurochemistry International*. **34**:91-99.
50. Paradies G., Petrosillo G., Pistolesse M. and Ruggiero F.M. (2000). The effect of reactive oxygen Species Generated From the Mitochondrial Electron transport Chain on the Cytochrome C. Oxidase Activity and on the Cardiolipin Content in Bovine heart Submitochondrial Particles. *Federation of European Biochemical Societies*. **466**:323-326.
51. Buttker T. and Sandstrom P.A. (1994) Oxidative Stress as a Mediator of Apoptosis. *Immunology Today*. **15**:7-12.
52. Méndez F.J. y Ramos R.H. (1997). Sobre los beneficios de los radicales libres. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. **35**:309-313.
53. Myslivcevec J., Barcal J., Hassmannova J., Salaba j. And Zalud V. (1997). Interactions Between Nitric Oxide and Dopamine in Inhibitory learning and Memory in Newborn Rats. *Neuroscience*. **79**:659-669.
54. Ohkuma S., Katsura M., Hibidino Y., Hara A., Shirohani K. and Ishikawa E. (1998). Mechanism for Facilitation of Nitric Oxide- Evoked  $[^3H]$  GABA Release by removal of Hydroxyl Radical.

- Journal of Neurochemistry*. **71**:1501-1510.
55. San R. And Schwartz B. (1998). Optical Imaging Reveals Elevated Intracellular Chloride in Hippocampal Pyramidal Neurons after Oxidative Stress. *The Journal of Neuroscience*. **19**:9209-9217.
  56. Mc Cann S.M., Kimura M., Karanth S., Yu W.H. and Rettori V. (1998). Role of Nitric Oxide in the Neuroendocrine Responses to Cytokines. *Annals of New York Academy of Sciences*. **840**:175-181.
  57. Murray C.A. and Clements M.P. (1999). Interleukin-1 Induces Lipid Peroxidation and Membrane Changes in Rat Hippocampus: An Age – Related Study. *Gerontology*. **45**:136-142.
  58. Lutz B.B. and Gonzáles de A.J. (1999). Oxidative Stress and a Murine Superoxide Dismutase – 1 Mutation Promoting Amyotrophic Lateral Sclerosis Alter Neurosecretion in the Hipotalamo – Neurohypophyseal Axis. *Neuroendocrinology*. **69**:377-384.
  59. Pitchumoni S. S. and Doraiswamy M. (1998). Current Status of Antioxidant therapy for Alzheimers Disease. *Journal of Geriatric Society*. **43**:1566-1572.
  60. Llew F.Y. (1998) Biological of Nitric oxide in Neuroimmunoregulation. *Annals of New York Academy of Sciences*. **741**:39-40.
  61. Szabo C. (1998) Regulation of the expression of the Inducible Isoform of Nitric oxide Synthase by Glucocorticoids. *Annals of New York Academy of Sciences*. **851**:336-343.
  62. Stone R., Stewart C., Hurst R. D., Clark J.B. and Heales S.J. (1999). Astrocyte Nitric Oxide Causes Neuronal Mitochondrial Damage, but Antioxidant Release Limits neuronal Cell Death. *Annals of New York Academy of Sciences*. **893**:400-405.
  63. Sung N.J., Joung L.E., Sook K.J., Ryon K.H. and Joo. G.B. (1999). Neurotoxic and Neuroprotective Action of Catecholamines in Cortical Neurons. *Experimental neurology*. **159**:217-224.
  64. Olivenza R., Moro M.A., Lizasoain E., Lorenzo P., Fernández A., Boscci L. And Leza J.C. (2000). Chronic Stress Induces the Expresión of Inducible Nitric Oxide Synthase in Rat Brain Cortex. *Journal of Neurochemistry*. **74**:785-791.
  65. Edwards M., Rassin D.K., Izumi T., Mitra S. and Perez P.J. (1998). APE/Ref-1 Responses to Oxidative Stress in aged Rats. *Journal of Neuroscience Research*. **54**:635-638.
  66. Farooqui A. and Harroces L. (1998). Lipid Peroxides en the free radical Pathophysiology of Brain Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*. **18**:599-607.
  67. Chang M.L., Klaidman L.K. and Adams J.B. (1997). Effects of Oxidative Stress in Vivo Brain GSH turnover in Young and mature Mice. *Neuropathology*. **30**:187-197.
  68. Barrier L., Page G. Fauconneau B. (1998). Autoxidation of Rat Brain homogenate Evidence for

- Spontaneous Lipid Peroxidation Comparison With the Characteristics of  $Fe^{2+}$  and Ascorbic Acid-stimulated Lipid peroxidation. *Free Radical Research*. **28**:411-422.
69. Lovell M., Xie C., Gabbita P. And Markesbery W. (2000). Decreased Thioredoxin and Increased Thioredoxin Reductase Levels in Alzheimers's disease Brain. *Free Radical Biology & Medicine*. **28**:418-427.
  70. Murray C.A. and Lynch M.A. (1998). Dietary Supplementation with Vitamin E Reverses the Age-Related Deficit in Long Term Potentiation in Dentate Gyrus. *The Journal of Biological Chemistry*. **273**:12161-12168.
  71. Choi J.J. and Kim W.K. (1998). Potentiated Glucose Deprivation- Induced Death of astrocytes after Induction of iNOS. *Journal of Neuroscience Research*; **54**:870-875.
  72. Ibrahim W., Ung S. L., Chuan Y., Clair D.K. and Chow C. K. (2000). Antioxidant and Oxidative Status in Tissues of Manganese Superoxide Dismutase transgenic mice. *Free Radical Biology & Medicine*. **28**:397-402.
  73. Sohal R., Wennberg K.E., Jaiswal K., Kwong L.K. and Foister M.J. (1999). Effect of age and caloric Restriction on bleomycin Chelatable and Nonheme iron in Diferent Tissues of C57BL/6 Mice. *Free Radical Biology & Medicine*. **27**:287-293.
  74. Ying W., Anderson C.M., Chen Y., Stein B., Fahlmon C.S., Christoph C.J., Chan P. H. and Swanson R.A. (2000). Differin Effects of Copper, Zinc Superoxide Dismutase, over Expression on Neurotoxicity Elicited by Nitric Oxide Reactive Oxygen Species and Excitotoxins. *Journal of cerebral Blood Flow and Metabolism*. **20**:359-368.
  75. Fridovich I. (1999). Fundamental Aspects reactive oxygen Species or What's the matter with oxygen. *Annals of new York Academy of Sciences*. **893**:13-17.
  76. Newell K., Harper M., Forter K., Desbarats J., Russo A. and Huber S. (1999). Does the Oxidative / Glicolytic Ratio Determine proliferation or Death in Immune recognition. *Annals of new York Academy of Sciences*. **887**:77-83.
  77. Rojas E.O. (1997). Bioquímica de la fagocitosis: Una breve revisión. *Bioquímica*. **22**:612-637.
  78. Masino S.A., Mesches M.H., Bieford P.C. and Dunwiddie T.V. (1999). Acute Peroxide Treatmen of Rat Hippocampal Slices Induces Adenosine- mediated Inhibition of excitatory Transmission in Area CA1. *Neuroscience Letters*. **274**:91-94.
  79. Cruz A.R. , Francis T.L., Diaz S.C. and Bergado J. (1999). NFG Prevents Changes in Rat Brain Glutathione related Enzymes Following Transection of the Septohippocampal pathway. *Neurochemistry International*. **34**:125-130.
  80. Banhegyi G., Braun L., Csala M., Puskas F., Somogyi A., Kardon T. And Mandi J. (1998). Ascorbate and Enviromental Stress. *Annals of New York Academy of Sciences*. **851**:292-300.

81. Mitjavila M.T. and Carbonell T. (1997) El Oxido Nítrico Puede Ejercer una Acción pro o antiinflamatoria. *Mundo Científico*. 177:275276.
82. Cruz A.R., Francis T.L., Diaz S.C. and Bregado J. (1999). Prevent Changes in Rat brain Glutathione Related Enzymes Following Transection of the Septohippocampal Pathway. *Neurochemistry International*. 34:125-130.
83. Feng W.X. and Cynader M. (2000). Astrocytes Provide Cysteine to Neurons by Releasing Glutathione. *Journal of Neurochemistry*. 74:1434-1442.
84. Miyazaki I., Iwata I.E., Asanuma M., Ida M. And Oyacoa V. (1999). Bifemetane Hydrochloride Protects Against Cytotoxicity of Hydrogen peroxide on Cultures Rat Neuroblastoma. *Cell Line*. 24:857-860.
85. Mann D.M. (1997). Free Radicals and oxidative Stress. Editorial Chapman & Hall R.G. Lands Company, Canada. 167-250.
86. Tretter L. and Adam V.V. (1996) Early Events in free Radical Mediated damage of Isolated Nerve Terminals. Effect of Peroxides on membrane Potential an Intracellular Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> Concentration. *Journal of Neurochemical*. 66:2057-2066.
87. Satoh T., Enokido Y., Kalo T., Yamada M. And Hatanaca H. (1998). Oxigen Toxicity Induces Apoptosis. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 18:649-665.
88. Hironishi M., Ueyoma E. And Senba E. (1999). Systematic Expression of Immediate Early Genes and Intensive Astrocytes Activation induced by Intrastriatal Ferrous Iron injection. *Brain Research*. 828:145-153.
89. Butterfield D.A., Koppal T., Howard B. (1998). Structural and funtional changes in proteins induced by free radical mediated oxidative stress and protective action of the oxidants N-ter-butyl-alpha-phenylnitron and Vitamin E. *Annals of New York Academy of Sciences*. 854:448-62.
90. Mc Ewen B.S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine* ; 338:171-179.
91. Black P.H. (1995). Psychoneuroimmunology: Brain and Immunity. *Scientific American Science & Medicine*. 16-25.
92. Von H. D. (1998). The concept of Stress and Its Relevance for Animal Behaviour. *Advances in the Study of Behaviour*. 27:1-2,31,37.
93. Aloisi A.M., Albonetti M.E., Muscettola M. and Facchinetti F. (1995). Effects of Formalin-Indiced Pain on ACTH, Beta-Endorphin, Corticosterone and Interleukin-6 Plasma Levels in Rats. *Neuroendocrinology*. 62:13-18.
94. Buzzetti R., McLoughlin L., Scavo D. And Rees L. (1989). A Critical Assessment of the

- Interactions Between the Immune System and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Journal of Endocrinology*. **120**:183-187.
95. Jezoba D., Ochedalski. T., Glickman M., Kiss A. And Aguilera G. (1999). Central corticotropin-releasing hormone Receptors modulate Hypothalamic-Pituitary- Adrenocortical and Sympathoadrenal Activity During Stress. *Neuroscience*. **94**:797-802.
  96. Christeff N., Gherbi N., Mammes O., Therese D.M., Ghrakhanian S., Lortholary O., Claude M.J. and Nuñez E.A. (1997). Serum Cortisol and DHEA Concentrations During HIV Infection. *Psychoneuroendocrinology*. **22**:S11-S18.
  97. Dardene M., Itoh T. and Homo D.F. (1986). Presence of Glucocorticoids- Receptor in Cultured Thymic Epithelial cell. *Cellular Immunology*. **100**:112-118.
  98. Harbuz M.S., Conde G.L. (1997). The hypothalamic –pituitary adrenal axis in autoimmunity. *Annals of new York Academy of Sciences*. **823**:214-24.
  99. Dhabbar F.S., Miller A.H., Mc Ewen B.S. and Spencer R.L.(1995). Effects of Stress on Immune Cell Distribution. *The Journal of Immunology*. **154**:5511-5527.
  100. Bonneau R.H., Morméde P., Vogler G.P., Mc Cleam G. and Jones B.C. (1998). A Genetic Basis for Neuroendocrine – Immune Interactions. *Brain Behavior and Immunity*. **12**:83-89.
  101. Lees T.A. and Rivier C. (1998). Mechanism of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stimulation by Immune Signals in the Adult Rat. *Annals of New York Academy of Sciences*. **840**:434, 443.
  102. Palkovits., Baffi J., Tóth Z.E. and Pacák K. (1998). Brain catecholamine System in Stress. *Advances in Pharmacology*. **42**:572-575.
  103. Betancur C., Borrell J. and Guaza C. (1995). Cytokine Regulation of Corticosteroid Receptors in the Rat Hippocampus: Effects of Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor and Lipopolysaccharide. *Neuroendocrinology*. **62**:47-54.
  104. Ebadi M., Bashir R.M., Heiddrick M.L., Hamada F.M., Refaey H., Hamed A., Helal G., Baxi M.D., Ceruti D.R. and Lassi N.K. (1997). Neurotrophins and their receptors in Nerve Injury and Repair. *Neurochemistry International*. **30**:347-374.
  105. Mace G., Blanpied c., Emorine L.J., Druet P. and Dietrich G. (1999). Isolation and Characterization of Natural Human IgG with a Morphine-like Activity. *European Journal of Immunology*. **29**:997-1003.
  106. Goujon E., Layé S., Parnet P. And Dantzer R. (1997). Regulation of Cytokine Gene expression in the Central Nervous System By Glucocorticoids: Mechanism and Functional Consequences. *Psychoneuroendocrinology*. **22**:S75-S80.
  107. Vedhara K., Cox N.K., Wilcock G.K., Perks P., Hunt M., Anderson S., Lightman S. and Shanks

- N. (1999) Chronic stress in Elderly carers of dementia patients and Antibody Response to Influenza Vaccination. *The Lancet*. **353**:627630.
108. Takao T., Nakata H., Tojo C., Kurokawa H., Nishioka T., hashimoto K. and Sousa E.B. (1994). Regulation of Interleukin-1 receptors and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Lipopolysaccharide Treatment in the Mouse. *Brain Research*. **649**:265-270.
109. Menlein R. And Kendall M. (2000). The Brain and Thymus have much in Common a Functional Analysis of their microenvironments. *Immunology Today*. **21**:133-135.
110. Castagliuolo I., Lamont J., Qiu B. and Fleming S. (1996). Acute Stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin releasing factor and mast cells. *American Journal Physiology*. **271**:G884-G892.
111. Aloisi F., Ria F., Penna G. and Adorini L. (1998). Microglia are More Efficient than Astrocytes in Antigen processing and in Th1 But Not Th2 Cell Activation. *Journal of Immunology*. **160**:4671-4680.
112. Dhabar F.S. (1998). Stress Induce Enhancement of Cell mediated Immunity. *Annals of New York Academy of Sciences*. **840**:359-365.
113. Takao T., Tacey D.E., Mitchell M. and Souza E.B. (1990). Interleukin-1 Receptors in Mouse brain: Characterization and Neuronal Localization. *Endocrinology*. **127**:3070-3078.
114. Balabanov R., Beamont T. and Dore D.P. (1999). Role of Central Nervous System Microvascular. Pericytes in Activation of Antigen Primed Splenic T-Lymphocytes. *Journal of Neuroscience Research*. **55**:578-587.
115. Turbull A.V. and Rivier C.L. (1999). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis by Cytokines: Actions and Mechanism of action. *Physiological reviews*. **79**:1-71.
116. Mc Ewens B. (1998). Stress, Adaption and Disease. *Annals of New York Academy of Sciences*. **840**:33-43.
117. Schavenstein K. (1997). Neuroimmunomodulation via Limbic Structures the Neuroanatomy of Psychoimmunology. *Progress in Neurobiology*. **51**: 195-222.
118. Phillips L.M., Simon P.J. and Lampson L.A.(1999). Site Specific Immune Regulation in the Brain: Differential Modulation of Major Histocompatibility Complex (MHC) Proteins in Brainstem VS. Hippocampus. *The Journal of Comparative Neurology*. **405**:322-333.
119. Acarin L., Gonzalez B., Castro A.J. and Castellano B.(1999). Primary Cortical Glial Reaction Versus Secondary Thalamic Glial Response in the Excitotoxically injured Young Brain: Microglial/Macrophage response and Major Hystocompatibility Complex Class I and II Expression. *Neuroscience*. **89**:549-565.
120. Angelov D.N., Walther M., Streppel M., Guntinas L.O., Van Dam A., Stennert and Neiss W.F.

- (1998). ED2-Positive Perivascular Phagocytes Produce Interleukin-1 $\beta$  During Delayed Neuronal Loss in the Facial Nucleus of the Rat. *Journal of Neuroscience*. 54:820-827.
121. Nitta T. (1998). Cytokine Gene Expression Within The Central Nervous System. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 18:703-704.
  122. Oitzl M.S., Van Haarst A.D. and De Kloet E.R. (1997). Behavioral and Neuroendocrine Responses Controlled by the concerted Action of central Mineralocorticoid (MRs) and Glucocorticoids Receptor (GRs). *Psychoneuroendocrinology*. 22:587-591, Suppl. 1.
  123. Yuan K.L., Lai C. Wilson B.C., Simson J.N. and Shyong H.J. (1997). Protein tyrosine Kinase Inhibitors decrease Lipopolysaccharide- Induced proinflammatory cytokine production in Mixed Glia, Microglia-Enriched or Astrocyte-Enriched cultures. *Neurochemical International*. 30:491-497.
  124. Kato H., Kogore K., Araki T. and Hoyama Y. (1995). Graded Expression of Immunomolecules on Activated Microglia in the Hippocampus Following Ischemia in rat Model of Ischemia in a Rat Model of Ischemic Tolerance. *Brain Research*. 694:85-93.
  125. Aloisi F., Ria F., Adorini L. (2000). Regulation of T-cell Responses by CNS Antigen Presenting Cell Different Roles for Microglia and Astrocytes. *The Journal of Neuroscience Research*. 21:143-147.
  126. Morgan P. and Gasque P. (1996) Expression of Complement in the Brain: Role in Health and Disease. *Immunology Today*. 17:461-466.
  127. Gotoh M., Tajima T., Suzuk Y. Iraki H., Iguchi A., Kakamu S. and Hirooka Y. (1998). Swimming Stress that Causes Hyperglycemia Increases in Vivo Release of Noradrenaline but not Acetylcholine, from the Hypothalamus of Conscious Rat. *Brain Research*. 780:74-79.
  128. Dhabbar F.S., Miller A.H., Mc Ewen B.S. and Spencer R.L. (1995). Effects of Stress on Immune Cell Distribution. *The Journal of Immunology*. 154:5511-5527.
  129. Vitrovic L. Dockert J. and Jacque C. (2000). Inflammatory Cytokines: Neuromodulators in Normal Brain. *Journal of Neurochemistry*. 74:457-471.
  130. Zinder D. And Unanue E. (1982). Communications. *The Journal of Immunology*. 129:1803-1805.
  131. Gan C.J., Murrow T. J., Beller D., Levy E.M. and black D. (1990) Immunosuppression in Mice Induced by Cold Water Stress. *Brain Behavior Immunity*. 4:278-291.
  132. Daneva T., Spinedi E., Hadid R. And Gaillard R. (1995). Impaired Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Function in Swiss Nude Athymic Mice. *Neuroendocrinology*. 62:79-86.
  133. Mc Ewen B.S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Reviews Neuroscience*. 22:105-122.

134. Mc Lellan A.D., Heiser A. and Hart D.N. (1999). Induction of Dendritic Cell Costimulator Molecule Expression in Suppressed by T cell in the absence of Antigen Specific Signalling: Role of Cluster Formation CD40 and HLA-Class II for Dendritic Cell Activation. *Immunology*. **98**: 171-180.
135. Schmidt K.R., Szymas J. and Hossmann A. (1990). Immunohistochemical Study of Glial Reaction and Serum-Protein extravasation in Relation to Neuronal Damage in Rat Hippocampus after Ischemia. *Neuroscience*.**38**:527-540.
136. Kim J.J. and Yoon K.S. (1998). Stress: Metaplastic Effects in the Hippocampus. *Trends Neuroscience*.**21**:505-509.
137. Joy S.B., Gottron F.J. and Choi D.W. (1999) Apoptosis and Necrosis in Cerebrovascular Disease. *Annals of New York Academy of Sciences*. **893**:243-249.
138. Lees T.A. and Rivier C. (1998). Mechanism of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stimulation by Immune Signals in the Adult Rat. *Annals of New York Academy of Sciences*. **840**:434, 443.
139. Scaccianoce S., Nicolai R., Cigliana G. (1995). Reduced Glucocorticoid Response to Corticotropin Secretagogues in the Aged Sprague Dawley Rat. *Neuroendocrinology*. **62**:32-38.
140. Pugh R.C., Tremblay D., Fleshner M. and Rudy J.W. A selective Role for Corticosterone in Contextual-Fear Conditioning. *Behavioral Neuroscience*.**111**:503-511.
141. Lawson L.J., Perry V.H., Dri P. and Gordon S. (1990). Heterogeneity in the Distribution and Morphology of Microglia en the Normal Adult Mouse Brain. *Neuroscience*. **39**: 151-170.
142. Taylor A.D., Loxley H.D., Flower R.J. and Buckingham J.C. (1995). Immunoneutralization of Lipocortin 1 Reverses the acute Inhibitory Effects of Dexamethosone on the Hypothalamo Pituitary Adrenocortical Responses to Cytokines in the Rat in Vitro and in Vivo. *Neuroendocrinology*. **62**:19-31.
143. Gartside S.E. Francoise S.C. and Tappaz M. (1995). Evidence that Activation of the Hypothalamo- Pituitary-Adrenal Axis by Electrical Stimulation of the Noradrenergic A1 group is not Mediated by Noradrenaline. *Neuroendocrinology*. **62**:2-12.
144. Pacák K., Baffi J., Kvetnansky R., Golstein D.S. and Miklós P., (1998). Stressor-Specific Activation of Catecholaminergic: Implication for Stress-Related Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Responses. *Advances in Pharmacology*. **42**:561-565.
145. Harbuz M.S., Conde G.L. (1997). The hypothalamic-pyuituary adrenal axis in autoimmunity. *Annals of New York Academy of Sciences*. **823**:214-24.
146. Dhabbar F.S., Miller A.H., Mc Ewen B.S. and Spencer R.L.(1995). Effects of Stress on Immune Cell Distribution. *The Journal of Immunology*. **154**:5511-5527.

147. Bijlsma J.W.J., Cutolo M.A. and Chikanza I.C. (1999). The Neuroendocrine Immune Basis of Rheumatic Diseases. *Immunology today*. **20**:298-301.
148. Mc Ewen B.(1998). Stress Adaption and Disease Allostatics and Allostatic Load *Annals of New York Academy of Sciences*.**840**:33-41.
149. Mc Cann S.M., Lyson K., Karanth S., Gimeno M., Belova N. and Kamat A. (1998). Role of Cytokines in the Endocrine System. *Annals of New York Academy of Sciences*. **241**:50.
150. Sabban E.L., Nankova B.B., Serova L.I., Hiremaalur B., Rusnak M., Saez E., Spiegelman B. and Kvetnansky. (1998). Regulation of gene Expression of Catecholamine Biosynthetic Enzymes by Stress. *Advances in Pharmacology*. **42**:565-467.
151. Rubin R., Phillips J., Mc Cracken T. and Sadow T.F. (1996). Adrenal Gland Volume in Major Depression: relationship to Basal and Stimulated Pituitary-Adrenal Cortical Axis Function.
152. Kirschbaum C., Prussner J.C. (1995). Persistent High Cortisol Responses to Repeated Psychological Stress in a Subpopulation of Healthy Men. *Psychosomatic medicine*. **57**:468-474.
153. Goya R., Bolognani F. (1999). Homeostasis Thimic Hormones and Aging *Gerontology*. **45**:174-178.
154. Chun P.Z., Kristensson K.. and Bentivoglio M. (1998). Distribution and Temporal Regulation of the Immune Response in the Rat Brain to Intracerebroventricular Injection of Interferon  $\gamma$ . *Experimental Neurology*. **154**:403-417.
155. Irani D., Lin K. And Griffin D. (1997).Regulation of Brain T cell During Acute Central Nervous System Inflammation. *Journal of Immunology*. **158**:2318-2326.
156. Maines L.W., Keck J.B., Dugar A. and Lakoski J.M. (1998). Age-Dependt Loss of corticosterones Modulation of Central Serotonin %-HT1A Receptor binding Sites. *Journal of Neuroscience Research*. **53**:86-98.
157. Redei E., Rittenhouse P.A., Revskoy S., Mc Given R. and Aird F. (1998). A Novel Endogenous Corticotropin Release Inhibiting Factor. *Annals of New York Academy of Sciences*.**840**:456-469.
158. Jöels M., Karten Y., Hesen W. and Kloet R. (1997). Corticosteroid Effects on Electrical Properties of Brain Cell; Cell Temporal Aspects and Role of Antigluocorticoids. *Psychoneuroendocrinology*.**22**:581-582, Suppl. 1.
159. Huang T.L. (1998). Interleukin-1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Suppress Desamethasone Induction of Glutamine Synthetase in Primary Mouse Astrocytes. *Journal of Neurochemistry*. **71**:1436-1442.
160. Tritos N., Kitraki E., Philippidis H. Stylianopoulou F. (1999). Neurotransmitter Modulation of Glucocortiid Receptor mRNA Levels inthe Hippocampus. *Neuroendocrinology*. **69**:324-330.
161. Thomas S.A. and Palmiter R.D. (1997). Disruption of the Dopamine  $\beta$ -Hidroxilase gene in

- Mice Suggests Roles for Norepinephrine in Motor Function, Learning, and memory. *Behavioral Neuroscience*.111:579-589.
162. Shah P.T., Yoon K.W., Xu X.M., and Broder L.D. (1997). Apoptosis mediates cell Death Followin traumatic Injury in Rat Hippocampal Neurons. *Neuroscience*. 79:999-1004.
  163. Mizoguchi K., Yuzurihaca M., Ishige A., Sasali H.,Chui D.H. and Tabira T. (2000). Chronic Stress Induces Impairment of Spatial Working memory Because of Prefrontal Dopaminergic.*The Journal of Neuroscience*.20:1568-1574.
  164. Kitraki E., Karandrea D. And Kittas C. (1999). Long-Lasting Effects of Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Expression in the Rat Brain. *Neuroendocrinology*. 69:331-338.
  165. Crumeyrolle A.M. and Haour F. (1995). Effect of Bacterial Endotoxin and Interleukin-1 on Prostaglandin Biosynthesis by the Hippocampus of mouse Brain Role of Interleukin-1 Receptors and Glucocorticoids. *Neuroendocrinology*. 62:39-46.
  166. Aloisi F., De Simone R., Columba C.S., Renna G. And Adorini L. (2000). Functional Madurationof Adult Mouse Resting Microglia into an APC is Promoted by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Interaction with Th1 cells. *Journal Immunology*.164:1705-1712.
  167. Merola B., Longorbardi, Colao A. Somma Di C., Ferrone D., Rossi E., Covelli V. And Lonbardi G. (1994). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Neuropsychiatric Disorders. *Annals of New York Academy of Sciences*.741:263-270.
  168. Finlay J.M. and Zigmond M.J. (1997). The Effects of Stress on Central Dopaminergic Neurons: Possible Clinical Implication. *Neurochemical Researc*. 22:1387-1394.
  169. Lampson L.A.(1998). Beyond Inflammation: Site-Directed Immunotherapy. *Immunology Today*. 19:17-21.
  170. Mitrovic A.D., Maddison J.E., Johnston G.A. (1999). Influence of the oestrous cycle on L- glutamate and L-aspartate transport in rat brain synaptosomes. *Neurochemistry International*. 34:101-108.
  171. Bonneau R.H., Morméde P., Vogler G.P., Mc Clearn G. and Jones B.C. (1998). A Genetic Basis for Neuroendocrine – Immune Interactions. *Brain Behavior and Immunity*.12:83-89.
  172. Reinholz M., Haggard J., Curran G. And Poduslo J. (1999). Plasma Pharmacokinetics, Nervous System Biodistribution and Biostability and Spinal cord Permeability at the Blood-Brain-Barrier of Putrescine-Modified Catalase in the adult Rat. *Experimental Neurology*.159:191-203.
  173. Correa S., Rodriguez Galán M. y Rivero V.E. (1998).Chronic Varied Stress Modulates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Wistar Rats. *Brain behaviour and*

*immunity*.12:134-148.

174. Jankovic B.D (1994). Neuroimmunomodulation from Phenomenology to molecular Evidence. *Annals of New York Academy Science*.741:12-29.
175. Honnorat J., Buk T., Kusters I., Aguera M., Ricard D., Rogemond V., Quach T., Aunis D., Sobel A., Genevieve M.M., Kolattukudy P., Francoise B.M. and Christophe A.J. (1999). Ulp/CRMP proteins are recognized by autoantibodies in paraneoplastic Neurological Syndromes. *European Journal of Neuroscience*. VII: 4226-4232.
176. Acarin L., Gonzalez B., Castro A.J., Castellano B. (1999) Primary cortical glial Reaction versus Secondary Thalamic Glial response in the Excitotoxically Injured Young Brain . Microglial /Macrophage response and Major Histocompatibility Complex Class I and II Expression. *Neuroscience*. 89: 549-565.
177. Zhou L. Trapp B.D. and Miller R. (1998). Demyelination in the Central Nervous system mediated by an Anti-oligodendrocytes Antibody. *Journal of Neuroscience Research*. 54:158-168.
178. Mor F., Boccaccio G.L. and Unga T. (1998). Expression of Autoimmune Disease Related Antigens by Cell of The Immune System. *Journal of Neuroscience Research*. 54: 254-262.
179. Mace G. Blanpied C., Emorine L.J. Druet P. and Dietrich G. (1999). Isolation and Characterization of Natural Human IgG with a Morphine-like Activity. *European Journal of Immunology*. 29: 997-1003.
180. Singh V.K. (1997). Neuroautoimmunity: Pathogenic Implication for Alzheimer's Disease. *Gerontology*. 43:79-94.
181. Morgan B.P. and Gasque P.(1995). Expression of Complement in the Brain: Role in the Health and Disease. 17: 461-465.
182. Shoenfeld Y., Maor A. (2000). Vaccination and autoimmunity-'Vaccinosis': a dangerous liaison? *Journal Autoimmunity*. 14:1-10.
183. Zhou L. Trapp B.D. and Miller R.H. (1998). Demyelination in the Central Nervous System Mediated by an anti-oligodendrocyte antibody. *Journal of Neuroscience Research*. 54:158-168.
184. Mc Rae A., Dahlstrom A. and Ling E.A. (1997) Microglial In Neurodegenerative Disorders: Emphasis on Alzheimer's disease. *Gerontology*. 43:95-108.