

# ASPECTOS BÁSICOS DE LA NEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA (NEI)

Correa Silvia G<sup>1</sup>, Rodríguez-Galán María C<sup>2</sup>, Sotomayor Claudia E<sup>1</sup>

1 Investigadora y 2 Becaria de CONICET\* Inmunología. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas Universidad Nacional de Córdoba.

## Resumen

En este artículo se discuten los aspectos básicos de la interacción entre los sistemas neuroendócrino e inmune. Existen dos vías principales de comunicación entre el cerebro y el sistema inmune: el sistema nervioso autónomo y la rama neuroendócrina a través de los productos que libera la pituitaria. La principal influencia del cerebro sobre la función inmune es ejercida a través del eje hipotálamo-pituitaria adrenal (HPA). Ciertos neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas afectan la función inmune tanto *in vivo* como *in vitro*. Además, las células inmunes expresan en sus membranas receptores para esas moléculas. Una característica de esta comunicación es su bidireccionalidad ya que las citoquinas que se producen y liberan durante la respuesta inmune pueden a su vez, afectar al eje HPA. En este contexto, describimos parte de nuestro trabajo experimental desarrollado en ratas infectadas con *Candida albicans* y expuestas a un esquema de estrés crónico y variado.

**Palabras claves:** Neuroinmunología, citoquinas, macrófagos, autoinmunidad, hongos, infección.

## Abstract

The purpose of this article is to discuss basic aspects of the interplay between the neuroendocrine and the immune systems. Two pathways link the brain and the immune system: the autonomic nervous system and the neuroendocrine outflow via the pituitary. Most of the influence of the brain on immune events is exerted through the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Moreover, certain neurotransmitters, neuropeptides, and neurohormones affect immune function both

*in vivo* and *in vitro*. Receptors for these molecules are present on immune cells. This cell-to-cell communication is bi-directional, since impulses from the immune system can affect many functions of the central nervous system. Cytokines released during the activation of the immune system, in turn, can alter the function of the HPA axis. In this context, we also describe our main findings working with a model of *Candida albicans* infection in rats exposed to chronic varied stress.

**Key words:** neuroimmunology, cytokines, macrophages, autoimmunity, fungus, infection.

## Introducción

La interacción entre los sistemas neuroendócrino e inmune ha sido sugerida desde la antigüedad: Galeno (200 a.C.) asociaba los temperamentos melancólicos con una mayor susceptibilidad al desarrollo del cáncer de mama. En 1936, Selye observó que en ratas estresadas las glándulas adrenales, descubiertas por Eustaquio 500 años antes, estaban aumentadas y el timo o los nódulos linfoides disminuídos. Cortisona, el principio activo de las glándulas adrenales, fue aislada por Kendall y Reichstein en 1940 quienes demostraron además un efecto supresivo sobre la función inmune. Con posterioridad, Hench demostró la acción de cortisona en artritis reumatoidea y recibió junto a Kendall y Reichstein, el premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1951 [1-3].

Recientes evidencias experimentales han permitido establecer las bases celulares y moleculares de la actividad integrada de los sistemas neuroendócrino e inmune. Una característica de esta interacción es su bidireccionalidad y la principal consecuencia es el mantenimiento de la homeostasis o equilibrio del organismo con un grado de eficiencia mayor al que se lo

graría si cada sistema actuara en forma aislada. Esta dinámica interacción constituye el área de estudio de disciplinas como la *psiconeuroinmunología* que analiza los cambios inmunológicos asociados a distintos estímulos psíquicos y ambientales, la *endocrinoimmunología*, que estudia los efectos de distintas hormonas en los procesos inmunes o la *neuroendocrinoimmunología* (NEI), disciplina que investiga la función integrada de los tres sistemas tanto en los procesos fisiológicos como en los estados patológicos. Los alcances de la NEI se resumen en el pensamiento del Profesor Branislav D Jankovic, presidente de la Sociedad Internacional de Neuroinmunomodulación y pionero en el área,

“El sistema inmune debe ser considerado un multisistema con elementos pertenecientes a los sistemas nervioso, endócrino e inmune. El estudio de la función inmune resulta incompleto si no se considera la influencia neuroendócrina” [4].

En el cuadro I se describen brevemente los aportes de algunos pioneros de la NEI. Para los estándares técnicos actuales sus estudios pueden adolecer de algunas imperfecciones metodológicas, pero debe tenerse en cuenta que sus trabajos fueron hechos cuando poco se conocía acerca de los mecanismos moleculares de la inmunidad, y todavía hoy continúan inspirando y estimulando a investigadores modernos.

---

### ***Cuadro I. PIONEROS DE LA NEUROENDOCRINOIMUNOLOGIA.***

- *Metal'nikov*, en 1926 y otros investigadores rusos demuestran el condicionamiento de la función inmune. Para ello enfrentan un animal de laboratorio a un doble estímulo: un estímulo condicionado (por ejemplo calor) y un estímulo no condicionado (por ejemplo un microorganismo); repiten la estimulación varias veces y finalmente exponen el animal solamente al calor y detectan un aumento en los niveles de anticuerpos contra el microorganismo en cuestión [5]. Es para algunos la evidencia más contundente de la influencia del sistema neuroendócrino sobre el sistema inmune. Cincuenta años más tarde sus resultados fueron verificados empleando distintos sistemas experimentales.
  - *Thomas Holmes* médico de Seattle estudió la relación entre el estrés y la tuberculosis en la década del 50. Establece por entonces que el divorcio, la muerte del cónyuge o la pérdida del empleo favorecen el desarrollo de la tuberculosis o dificultan su cura. Enfatiza la necesidad de entender la historia personal de cada paciente y considera a la tuberculosis como la culminación de las perturbaciones emocionales del paciente [6].
  - *Branislav D Jankovic*, en la década del 70 determina que la lesión o la estimulación de áreas específicas del cerebro provoca alteraciones en la respuesta proliferativa de los linfocitos. Extiende sus observaciones a embriones de pollo en desarrollo y establece que lesiones en el cerebro alteran la actividad secretoria del timo. Establece así que la interacción neuroendócrina-inmune ya es funcional durante la embriogénesis [7].
  - *Hugo Besedovsky*, en 1975, demuestra que un antígeno además de inducir la activación del sistema inmune, estimula la activación de neuronas en el sistema nervioso central y una respuesta endócrina [8].
  - *Edwin Blalock*, en 1985, observa que linfocitos infectados con virus producen pequeñas cantidades de hormonas polipeptídicas tales como ACTH o endorfinas [9].
-

Las evidencias experimentales más relevantes que apoyan la existencia de esta comunicación bidireccional se dividen en dos categorías: aquellas aportadas por estudios anatómicos y fisiológicos que demuestran una estrecha comunicación entre los dos sistemas y en segundo término, aquellas obtenidas de alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune asociadas a perturbaciones psicológicas. En el cuadro II se resumen estas evidencias, algunas de las cuales serán desarrolladas con más extensión en el presente artículo.

La inmunología evolucionó como una subdisciplina de la bacteriología conservando una fuerte orientación hacia los estudios *in vitro*. Este tipo de metodologías determinó indiscutibles avances en el conocimiento de mecanismos responsables de la función inmune pero también favoreció la concepción del sistema inmune como un compartimiento aislado. La biología considera a los organismos vi-

vos como a sistemas en los que se integran múltiples funciones celulares con un propósito común. En el caso particular del sistema inmune, la función recae sobre células especializadas que mantienen un estrecho contacto, localizadas en microambientes linfoides especiales y reguladas por mecanismos celulares o humorales. La actividad de estas células puede ser modulada por células no linfoides y el ámbito en el que se desarrolla la respuesta tiene una gran importancia en la iniciación, mantenimiento y manifestación de la misma [10]. Dado que la activación del sistema inmune requiere de cambios globales rápidos (en el balance energético del organismo) y de cambios locales (rápida multiplicación de linfocitos en órganos linfoides) resulta entendible que la coordinación de objetivos tan amplios y diversos recaiga sobre el sistema nervioso central (SNC), que participa de esta manera en el control de la función inmune [11-16].

---

### *Cuadro II. Evidencias de la interacción neuroendócrina-inmune*

- Inervación de los órganos y tejidos linfoides
  - Tráfico de células inmunes en el sistema nervioso central
  - Receptores y otras proteínas de membrana comunes a los tres sistemas
  - Neuropéptidos, citoquinas y hormonas como mensajeros bioquímicos
  - Capacidad de las células inmunes de producir hormonas y neurotransmisores
- 

El cerebro ejerce control sobre los procesos periféricos en general y la actividad del sistema inmune en particular, a través del eje hipotálamo-pituitaria-adrenales (HPA) y del sistema simpático-adrenomedular (Figura 1). Los componentes claves de estos sistemas se localizan a nivel central en el hipotálamo y su actividad responde a numerosas señales circadianas, neurosensoriales, sanguíneas y límbicas. El hipotálamo ocupa una porción pequeña del diencéfalo y regula funciones vegetativas como crecimiento, reproducción, función tiroidea, apetito y sueño. Recibe información desde la periferia, la integra con el medio interno y genera respuestas endócrinas y neurales. La producción de hormonas por parte de la pituitaria anterior se encuentra bajo el control de factores de origen hipotalámico.

El factor liberador de corticotropina (CRF) fue el primer factor hipotalámico con actividad hipofisotrópica en ser identificado. Es sintetizado por células parvocelulares de los núcleos paraventriculares cuyos axones terminan en la zona externa de la eminencia media. El CRF, péptido de 41 aminoácidos, es liberado al sistema portal hipotálamo-pituitaria estimulando la transcripción en células de la pituitaria anterior de la proopiomelanocortina (POMC), proteína precursora de la adenocorticotropina (ACTH). EL CRF es el principal regulador fisiológico de la liberación basal o inducida por estrés de ACTH, aunque otros péptidos secretagogos de ACTH como por ejemplo arginina vasopresina (AVP) son sintetizados también a nivel de los núcleos paraventriculares. La ACTH a su vez estimula

la producción de cortisol por la corteza adrenal, y este producto final de la actividad del eje, actúa tanto a nivel del hipotálamo como de la pituitaria para ejercer un control negativo sobre su liberación.

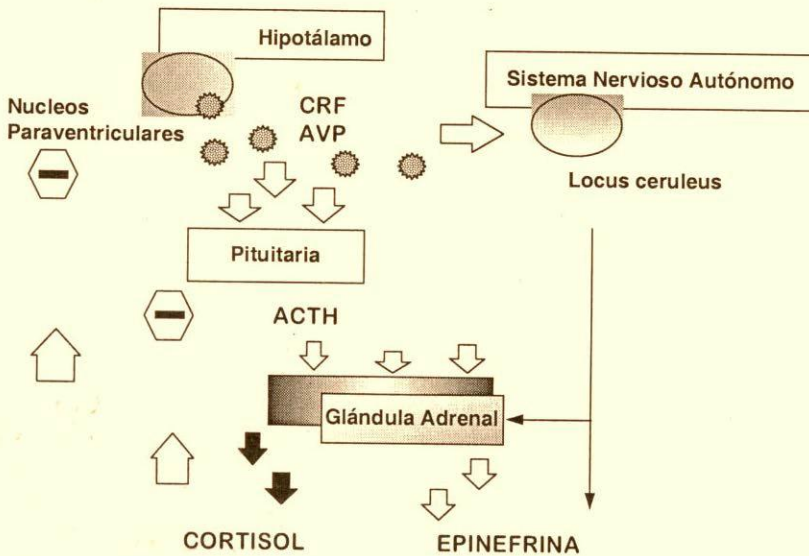
Por otra parte, axones de neuronas de los núcleos paraventriculares se ramifican profusamente llegando a núcleos autónomos presentes en el cerebro, en particular al locus ceruleus donde se localiza aproximadamente el 50 % de las neuronas simpáticas productoras de norepinefrina y ricas en receptores para el CRF. La activación del sistema simpático por el CRF resulta en la liberación de norepinefrina por los terminales nerviosos simpáticos con la liberación de epinefrina en la médula adrenal. Las neuronas productoras de CRF del hipotálamo y las neuronas noradrenérgicas del sistema simpático en el locus ceruleus se innervan y estimulan entre sí.

La producción basal del eje es pulsátil y sigue un ritmo circadiano. Temprano en la mañana, estos pulsos son máximos y determinan niveles incrementados de ACTH y cortisol [17]. Como ya se mencionó, la función de estos sistemas es el mantenimiento de la homeostasis en condiciones basales, pero también constituyen la rama periférica del sistema de estrés. La activación del sistema del estrés determina un estado de alerta general, con ex-

acerbación de la atención, aceleración de los reflejos motores, disminución del apetito y de la actividad sexual, cambios en la función cardiovascular y en el metabolismo e inhibición de la función inmune [18].

Otra ruta importante de comunicación entre el cerebro y el sistema inmune es a través del sistema nervioso simpático. La presencia de fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas en compartimientos específicos de órganos inmunes primarios y secundarios ha sido ampliamente descrita. En 1852, Koelliker describió la red neural intratímica y sucesivamente se demostró la inervación del bazo, nódulos linfáticos y médula ósea [7]. En estudios histoquímicos subsiguientes se detectaron terminales nerviosos colinérgicos, adrenérgicos y peptidérgicos en órganos y tejidos linfoides así como la presencia de terminales nerviosos simpáticos y sensoriales posicionados junto a células inmunes en contactos estrechos que presentan las características ultraestructurales de las sinapsis [19,20].

En el cuadro III se enumeran algunos de los distintos neurotransmisores, neuropéptidos, neurohormonas y moléculas neuroendócrinas efectoras que presentan cierta actividad moduladora sobre la función inmune. Esta capacidad y los efectos observados dependen principalmente de la dosis y del tipo celular sobre el que se estudia la acción.



**Figura 1.** Principales elementos de los ejes Hipotálamo-Pituitaria-Adrenales (HPA) y simpático-adrenomedular.

---

**Cuadro III. Moduladores de la función inmune**
**Neurotransmisores**

Norepinefrina  
 Serotonina  
 Acetilcolina  
 Opioides  
 Dopamina  
 Melatonina

**Neuropéptidos**

Arginina Vasopresina  
 Substancia P  
 Péptido Intestinal Vasoactivo  
 Colecistoquinina  
 Oxitocina

**Neurohormonas**

CRF  
 Corticotropina  
 Corticosteroides  
 Hormona de Crecimiento  
 Prolactina  
 Somatostatina

**Moléculas Efectoras Neuroendócrinas**

Epinefrina  
 Esteroides Sexuales  
 Tiroxina  
 Tri-iodotironina

---

A los efectos de que el SNC pueda ejercer control sobre los procesos inmunes que tienen lugar en la periferia, algún tipo de información debe ser enviada al cerebro durante el curso de una respuesta inmune. El sistema inmune puede activar el SNC por medio de mensajeros químicos particulares o moléculas derivadas de las células inmunes como las citoquinas, grupo diverso de proteínas aisladas primeramente dentro del sistema inmune pero identificadas luego en numerosos tejidos no linfoides [21]. Los efectos mejor caracterizados son aquellos mediados por ciertas interleuquinas (IL) como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), citoquinas multifactoriales liberadas por macrófagos y monocitos que tienen una función clave en la inflamación y en procesos infecciosos. En alguna medida sus actividades biológicas se superponen pero poseen sus características propias. La IL-1 existe en dos formas moleculares, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , codificadas por distintos genes. Otro miembro de esta familia es el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), que actúa como un antagonista endógeno de los receptores bloqueando la mayoría de los efectos biológicos de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  [22]. La IL-6 es responsable de la síntesis de proteínas de fase aguda por el

hepatocito, y TNF- $\alpha$  desempeña un papel principal en la patogénesis del síndrome del shock agudo [23].

El contacto con patógenos o la injuria de un tejido produce la activación de monocitos y macrófagos que rápidamente liberan IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  responsables de cambios profundos en el SNC que incluyen una gran variedad de respuestas conductuales, nerviosas y neuroendócrinas tales como fiebre, sueño, anorexia, percepción nociceptiva alterada, activación del eje HPA, respuestas hormonales e inmunomodulación. La fiebre es un claro ejemplo de la interacción neuroendócrino-inmune. Representa un aumento en el valor basal del centro termorregulador del hipotálamo aumentando la temperatura corporal y determinando una respuesta fisiológica coordinada y cambios en la conducta [24]. En general se considera que la fiebre ha evolucionado como un mecanismo de defensa del huésped que reduce la mortalidad y la morbilidad. Estas citoquinas participarían también en la regulación fisiológica del sueño no solamente durante las infecciones agudas y generalizadas sino también en condiciones normales. El sueño es un componente de la regulación de la función

inmune y la perturbación o la privación del sueño alteran la capacidad de defensa de un organismo [25].

En la caracterización de las señales bioquímicas que median la respuesta neural a la infección, la biología de la IL-1 desempeña un papel protagónico: en distintos estudios realizados con anticuerpos neutralizantes, antagonistas del receptor de IL-1 y ratones transgénicos que carecen del gen de la IL-1 se ha podido demostrar que la IL-1 $\beta$  está involucrada en la respuesta febril, malestar, letargia, pérdida del apetito, pérdida del interés en actividades comunes y desórdenes en el aprendizaje y la memoria.

Pero las citoquinas que actúan a nivel central no provienen exclusivamente de la circulación sistémica: se ha demostrado que existe una producción local, inducida por citoquinas de la periferia, que involucraría células astrocíticas, de la glía o del endotelio. Algunas de ellas, como por ejemplo IL-1, IL-6 o IFN- $\alpha$ , son sintetizadas en el cerebro por células de la glía y probablemente también por neuronas durante infecciones por virus neurotrópicos, estrés o endotoxemia. Estas citoquinas no sólo regularían la función de las células de la glía o de las neuronas sino que contribuirían a la patogénesis de enfermedades del SNC como la enfermedad de Alzheimer [26]. En este caso en particular, se ha observado un aumento de citoquinas proinflamatorias en células de la microglía tanto en la sustancia blanca como en la gris en asociación con la formación de depósitos de amiloide [27]. Otras citoquinas han sido localizadas en glándulas del sistema endócrino donde, a través de mecanismos autócrinos o parácrinos, participarían regulando la división celular (mitosis) y la liberación de hormonas específicas. Ya sean de origen central o periférico las citoquinas tienen los potentes efectos a nivel del SNC descritos anteriormente.

No se ha establecido claramente cómo las citoquinas acceden al cerebro o si existe una permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica. La hipótesis más aceptada es que las citoquinas presentes en circulación actúan sobre células no identificadas presentes en los órganos circumventriculares como la lámina terminalis del órgano vasculoso o el área

postrema, en donde la barrera hematoencefálica es deficiente [28]. Dado que las citoquinas a nivel central son inducidas por otras citoquinas presentes en la periferia, una vía de enlace entre estos dos compartimientos estaría representada por nervios aferentes. Numerosos estudios han demostrado por ejemplo, que aferentes del nervio vago transmiten el mensaje inmune desde la cavidad abdominal al cerebro, y la vagotomía suprime cambios conductuales, fiebre, activación del eje HPA o la expresión de RNAm para IL-1 $\beta$  en el cerebro [29].

Las células fagocíticas de los mamíferos como por ejemplo los monocitos circulantes o los macrófagos residentes representan las células más antiguas del reino animal. Su capacidad fagocítica resulta esencial en la eliminación de elementos nocivos de las especies uni y pluricelulares. A través de ensayos de citometría de flujo, técnicas de inmunocitoquímica o radioinmunoanálisis se ha demostrado la producción de ACTH,  $\beta$ -endorfinas,  $\alpha$ -MSH y citoquinas como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  en células macrófágicas de diferentes especies. Estos péptidos, al igual que citoquinas y opioides podrían afectar procesos tales como migración celular y fagocitosis. Dado que la expresión de estas moléculas se ha mantenido constante a lo largo de la evolución, algunos autores sostienen que los sistemas neuroendócrino e inmune tendrían un origen común lo que explicaría la continua interacción bidireccional entre ellos [30].

### Nuestra experiencia en NEI

Nosotras hemos estudiado la influencia del estrés en un modelo animal de autoinmunidad [31] y actualmente trabajamos con un modelo de infección por un hongo oportunista tratando de definir las perturbaciones que experimentan las distintas células inmunes que están sometidas al doble estímulo de infección y estrés.

La candidiasis es una infección fúngica frecuente en pacientes inmunocomprometidos, siendo *Candida albicans* el agente etiológico más frecuentemente aislado [32]. Paradójicamente, *C. albicans* es un componente común de la flora oral y gastrointestinal en individuos

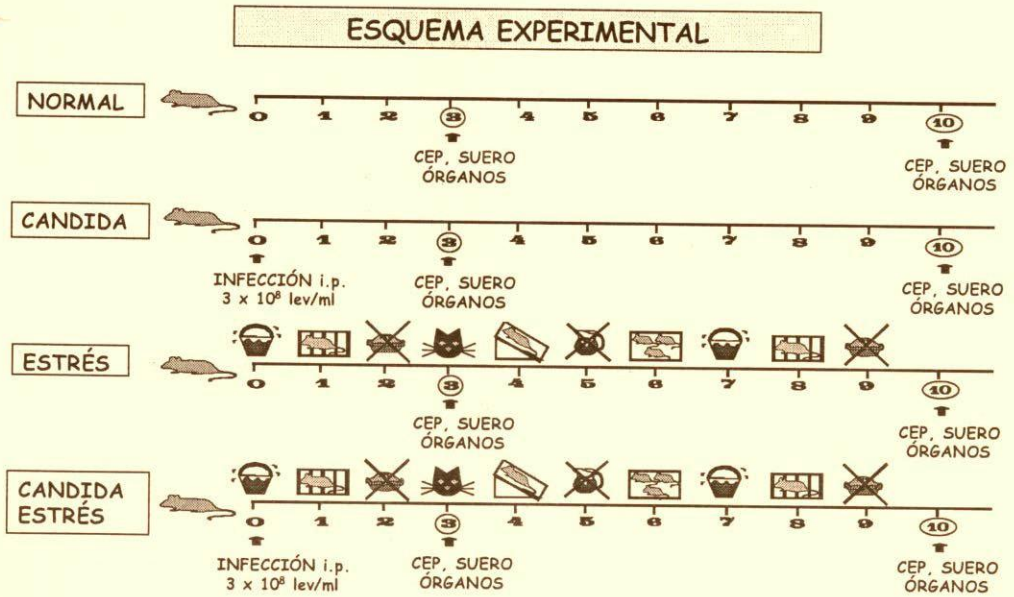
inmunocompetentes [33,34], comportándose como un comensal aparentemente saprofítico en individuos saludables. Este hongo puede ser adquirido a muy temprana edad, aún por el feto durante el pasaje por el canal de parto [35]. *C. albicans* es un hongo dimórfico, y puede exhibir tanto la morfología levaduriforme como la micelial, característica que le permite colonizar e invadir los tejidos del huésped y a menudo resistir los sistemas de defensa. La habilidad que poseen las levaduras de adherirse a los tejidos del huésped favorece su colonización y es uno de los eventos iniciales en el desarrollo de la enfermedad. Algunos componentes de la pared celular están involucrados en la adherencia activa a los epitelios. Bajo determinadas circunstancias esta levadura puede multiplicarse, iniciar su morfogénesis a la faz micelial aumentando su invasividad, ingresar a los tejidos del huésped e iniciar una enfermedad local o sistémica [36]. La evidencia derivada de estudios experimentales indica que la respuesta inmune celular está activamente involucrada en el control de la diseminación de este patógeno. Las disfunciones inmunológicas permitirían que este hongo oportunista, presente en el tracto gastrointestinal, invada el tejido submucoso y de allí se disemine por vía hematogena a otros órganos [37]. La mucosa gastrointestinal de pacientes inmunocomprometidos es quizás la puerta de entrada más frecuentemente utilizada por *C. albicans* [38].

Numerosos estudios realizados en modelos experimentales y observaciones clínicas en humanos, indican que son múltiples los defectos inmunológicos que están asociados con la diseminación de esta levadura. Tales defectos son frecuentemente observados en pacientes con cáncer quienes están sometidos a esquemas de quimioterapia fuertemente agresivos que involucran drogas citotóxicas capaces de influenciar diversos parámetros claves de la respuesta inmune. Se han observado también en individuos que reciben corticoides, antibiototerapias prolongadas, radioterapia o en asociación a otras infecciones como SIDA [39,40]. En el caso de hongos patógenos primarios o de aquellos que se comportan como oportunistas tales como *Cryptococcus neoformans* o *C. albicans* la predisposición de un huésped a la adquisición de una enfer-

medad fúngica sistémica está directamente ligada a la integridad del sistema inmune [14, 33]. A nivel mundial la creciente aparición de SIDA provocó un marcado incremento en la casuística de estas micosis, a tal punto que estas infecciones fúngicas son consideradas marcadoras de esta inmunodeficiencia. De este modo, el desarrollo de candidiasis superficiales y el incremento de la colonización en algunos tejidos mucocutáneos del huésped es sugestivo de cambios en la homeostasis. La aparición de *C. albicans* en estas condiciones adquiere valor clínico y convierte a la infección por esta levadura en un marcador temprano de patologías más severas [41]. La infección por *C. albicans* proporciona entonces un excelente modelo para el estudio de los mecanismos inmunológicos básicos que se activan durante el curso de esta micosis, así como para el análisis de moduladores exógenos del sistema inmune como el estrés.

La transición de *C. albicans* de levadura saprofítica a patógeno oportunista está directamente ligada a disfunciones en la inmunidad celular. Los macrófagos activados y los polimorfonucleares neutrófilos son considerados la primera línea de defensa del huésped. La interacción entre la faz hifal del hongo y los macrófagos provoca un aumento en la producción de mediadores solubles como TNF- $\alpha$ . Estudios in vivo e in vitro demuestran que tanto esta citoquina como la IL-1 tienen la capacidad de aumentar la actividad anticandidiásica del macrófago. Por otra parte, la liberación de IL-6 como consecuencia del proceso infeccioso, favorece la actividad del TNF- $\alpha$ . Los macrófagos activados, tienen ahora la capacidad de producir intermediarios reactivos del nitrógeno como óxido nítrico (ON) que son eficientes para la destrucción tanto de la faz levaduriforme como de la faz hifal [42,43] y contribuir así al control de la infección.

En nuestro modelo experimental, analizamos la relación entre el sistema inmune, el estrés y la predisposición a la adquisición de esta micosis. El esquema de nuestro diseño experimental se representa en la Figura 2. Nosotros observamos que luego de provocar una infección con *C. albicans* en dos grupos de animales (grupo Ca) y de someter a uno de ellos a la aplicación de un esquema de estrés crónico variado durante 10 días ( grupo Ca-E),



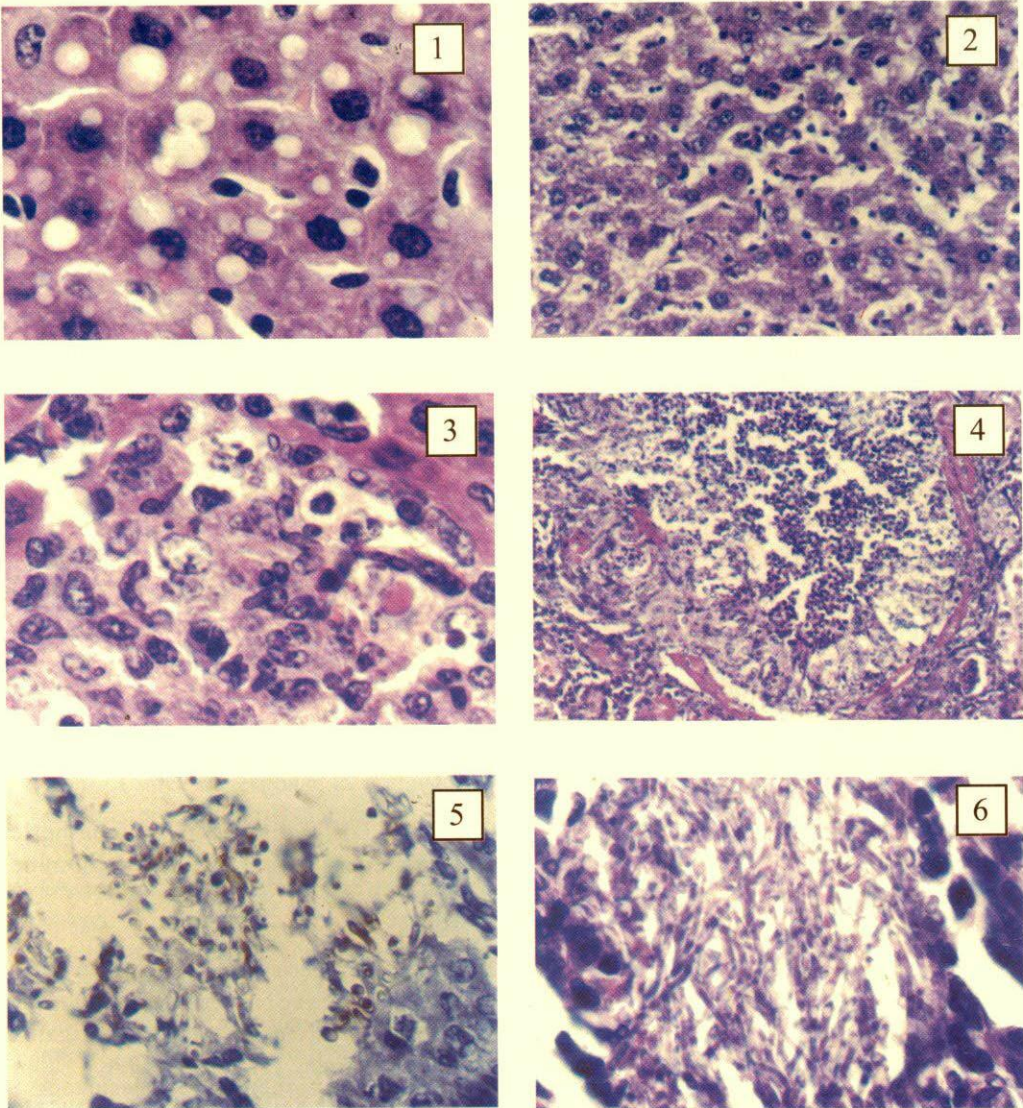
**Figura 2:** Esquema experimental del modelo de candidiasis y estrés.

los animales estresados presentan una mayor susceptibilidad a la adquisición de esta infección [44]. La carga fúngica evaluada por el recuento de las unidades formadoras de colonias (UFC) en hígado, bazo y riñón es mayor en el hígado de los animales Ca-E ( $p < 0.05$ ) mientras que a los 10 días de la infección, el hígado y los riñones de los animales infectados y estresados (Ca-E) están más severamente colonizados que los órganos de los animales sólo infectados ( $p < 0.05$ ). Cuando se analizó la capacidad de remover el hongo en los diferentes órganos se observó un menor clearance en los animales del grupo Ca-E comparado con los animales solamente infectados (47% y 47% vs 76% y 64% para bazo y riñón respectivamente). En los estudios histopatológicos de los grupos infectados se detectaron numerosos pseudomicelios, lesiones granulomatosas y una franca hiperplasia de las células de Kupffer. El compromiso tisular fue más evidente en los animales Ca-E, en los que además de la presencia de granulomas no tan bien desarrolla-

dos se observó una significativa vacuolización del citoplasma de los hepatocitos (esteatosis). La franca esteatosis detectada en el grupo Ca-E a los 3 días de tratamiento no pudo ser visualizada en las secciones hepáticas de estos animales en el día 10. Esta alteración que fue observada solamente en el grupo Ca-E en la fase temprana del tratamiento, sugiere una asociación directa entre los efectos de la infección y la aplicación del estrés. En la Figura 3, se observan microfotografías correspondientes a las lesiones desarrolladas en animales de los grupos Ca y Ca-E en este modelo experimental.

De nuestros resultados se concluye que en los animales sometidos al esquema de estrés se produce menor control de la infección por *C. albicans*, mayor daño tisular y menor eficiencia de la respuesta inmune local durante la infección, lo que demuestra que el estrés es capaz de incrementar la susceptibilidad y la progresión de esta micosis oportunista [45,46].





**Figura 3 \*:** Microfotografías de las lesiones desarrolladas en el modelo experimental.

- Microfotografía n° 1:** Órgano: Hígado. Intensa vacuolización de los hepatocitos (esteatosis). Grupo experimental: Animal infectado y estresado. Técnica H-E 100 x.
- Microfotografía n° 2:** Órgano: Hígado. La estructura trabecular se mantiene. Marcada hiperplasia de las células de Kupffer. Grupo experimental: Animal infectado. Técnica H-E 40 x.
- Microfotografía n° 3:** Órgano: Riñón. Granuloma con predominio de células epitelioides (macrófagos). Grupo experimental: Animal infectado y estresado. Técnica H-E 100 x.
- Microfotografía n° 4:** Órgano: Riñón. Granuloma cuyo centro tiene infiltrado leucocitario rodeado por células epitelioides. Grupo experimental: Animal infectado Técnica H-E 20 x.
- Microfotografía n° 5:** Parte central de un granuloma con *Candida albicans*. Técnica de plata (Cejas) 20 x.
- Microfotografía n° 6:** Parte central de un granuloma con *Candida albicans*. Técnica H-E 20 x.

\* Servicio de Patología - Hospital Misericordia. Prof. Hugo Cejas.

### Referencias

1. Ackerknecht EH. The history of psychosomatic medicine. *Psychol Med* 12: 17-24, 1982.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32-34, 1936.
3. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: a compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 24: 181-97, 1949.
4. Jankovic BD. Neuroimmunomodulation: facts and dilemmas. *Immunol Lett* 21: 101-118, 1989.
5. Metal'nikov S, Chorine V. Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Inst Pasteur* 40: 893-900, 1926.
6. Clarcken ER Jr, Zahn DW, Holmes TH. The relationship of stress, adrenocortical function, and tuberculosis. *Am Rev Tubercul* 69: 351-60, 1954.
7. Jankovic BD, Isakovic K. Neuroendocrine correlates of immune response. I. Effects of brain lesions on antibody production. Arthus reactivity and delayed type hypersensitivity in the rat. *Int Arch Allergy Immunol* 45: 360-72, 1973.
8. Besedovsky HO, Sorkin E, Keller M, Muller J. Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc Soc Exp Biol Med* 150: 466-70, 1975.
9. Blalock JE, Harbour-McMenamine D, Smith EM. Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems. *J Immunol* 135 (Suppl 2): 858s-62, 1985.
10. Kroemer G, Cuende E, Martínez C. Compartmentalization of the peripheral immune system. *Adv Immunol* 53: 157-217, 1993.
11. Stanisiz AM. Neuronal factors modulating immunity. *Neuroimmunomodulation* 1: 217-30, 1994.
12. Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 15: 504-11, 1994.
13. Savino W, dardenne M. Immune-neuroendocrine interactions. *Immunol Today* 16: 318-22, 1995.
14. Black PH. Central Nervous System-Immune System interactions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother.* 38: 1-6, 1994.
15. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system.. *The Lancet* 345: 99-103, 1995.
16. Maier SF, Watkins LR, Fleshner M. Psychoneuroimmunology. The interface between behavior, brain, and immunity. *Am Psychol* 49: 1004-16, 1994.
17. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332: 1351-61, 1995.
18. Wilckens T, De Rijk R. Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunol Today* 18: 418-24, 1997.
19. Felten DL, Felten SY. Sympathetic noradrenergic innervation of immune organs. *Brain Behav Immun* 2: 293-300, 1988.
20. Straub RH, Westermann J, Schölmerich J, Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol Today* 19: 409-13, 1998.
21. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 76: 241-51, 1994.
22. Renner U, Newton CJ, Pagotto U, Sauer J, Arzt E, Stalla G. Involvement of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in rat pituitary cell growth regulation. *Endocrinology* 136: 3186-93, 1995.
23. Rachamandra RN, Sehon AH, Berczi I. Neuro-hormonal host defence in endotoxin shock. *Brain Behav Immun* 6: 157-69, 1992.
24. Kluger MJ, Kozak W, Leon LR, Soszynski D, Conn CA. Cytokines and fever. *Neuroimmunomodulation* 2: 216-23, 1995.
25. Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor. Sleep deprivation and

- human immune function. *Adv Neuroimmunol* 5:97-110, 1995.
26. Sei Y, Vitkovic L, Yokoyama MM. Cytokines in the central nervous system: regulatory roles in neuronal function, cell death and repair. *Neuroimmunomodulation* 2: 121-33, 1995.
  27. Wood JA, Wood PL, Ryan R, Graff-Radford NR, Pilapli C, Robitaille Y, Quirion R. Cytokines indices in Alzheimer's temporal cortex: No changes in mature IL-1b or IL-1ra but increases in the associated acute phase proteins IL-6, a2- macroglobulin and C-reactive protein. *Brain Res* 629:245-52, 1993.
  28. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 2: 241-248, 1995.
  29. Layé S, Bluthé RM, Kent S, Combe C, Médina C, Parnet P, Kelley KW, Dantzer R. Subdiaphragmatic vagotomy blocks the induction of interleukin-1b mRNA in the brain of mice in response to peripherally administered lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 268:R1327-R1331, 1995.
  30. Ottaviani E, Franceschi C. The invertebrate phagocytic immunocyte: clues to a common evolution of immune and neuroendocrine systems. *Immunol Today* 18:169-74, 1997.
  31. Correa S, Rodriguez Galan MC, Rivero V and CM Riera. Chronic varied stress modulates the immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun* 12: 134-148, 1998.
  32. Domert JE and RI Lehrer. Introduction to candidiasis, in *Fungal Infections and Immune response*. JW. Murphy, HFriedman and M Bendinelli eds., Plenum Press, New York and London 4: 49-115, 1993.
  33. Gupta TP, Ehrinpreis MN. Candida-associated diarrhea in hospitalized patients. *Gastroenterology* 94 (5) part 2 suppl A: 162-70, 1988.
  34. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J. Oral Pathol Med* 23: 406-12, 1994
  35. Chandler FW, Kaplan W. Color atlas and text of the histopathology of mycotic diseases. Chicago: Yearbook Medical Publishers 1990.
  36. Domer JE , Carrow EW. Candidiasis, in *Immunology of the fungal disease*, RA Cox ed., CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 57-91, 1989.
  37. Jensen J, Warner T, Balish E. Resistance of SCID mice to *Candida albicans* administered intravenously or colonizing the gut: role of polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *J Infect Dis* 167: 912-919, 1993.
  38. Arendof TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol* 25: 1-10, 1980
  39. Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 19 ( suppl 1) S 49-53, 1994.
  40. Odds FC, Schmid J, Soll DR. Epidemiology of *Candida albicans* infections in AIDS, in *Mycosis in AIDS patients*, van den Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G, van Cutsem J, Drouhet E, Dupont B eds., New York, Plenum Press 67-74, 1990.
  41. Mishra SK, Segal SP, Gunter E, Kurup VP, DA Stevens. Stress and mycotic infection. *J Med Vet Mycol* 32:379-406, 1994.
  42. Blasi E. Tumor necrosis factor as an autocrine and paracrine signal controlling the macrophage secretory response to *Candida albicans*. *Infect Immun* 62:1199-1206, 1994.
  43. Blasi E. Augmentation of GG2EE macrophage cell line-mediated anti-candida activity by gamma interferon, tumor necrosis alfa and interleukin-1. *Infect Immun* 58: 1073-77, 1990.
  44. Rodríguez-Galán MC, Correa SG, Sotomayor CE. Efecto de la aplicación de un esquema de estrés crónico y variado en la progresión de la infección por *C. albicans*. XLV Reunion Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología. Octubre de 1997.

45. Rodriguez-Galán MC, Correa SG, Iribarren P, Sotomayor CE. Variaciones fenotípicas y funcionales de la inmunidad en un modelo experimental de candidiasis y estrés. XLIII Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. XLVI Reunión de la Sociedad Argentina de Inmunología. Medicina. Buenos Aires. Vol 58 (5/2), 1998.
46. Rodriguez-Galán MC, Correa SG, Sotomayor CE. Modulation of *Candida albicans* infections by chronic variated stress. Modification of Macrophages functions. En preparación.