Conceptos actuales sobre neuroinmunomodulación

Hugo Aréchiga-Urtuzuástegui*

Recepción versión modificada 7 de abril de 1999; aceptación 12 de mayo de 1999

Resumen

Durante la última década, se ha avanzado considerablemente en el reconocimiento de propiedades comunes y de diversas formas de comunicación entre los elementos del sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario. En particular pueden destacarse los siguientes temas: 1) Las células de las tres estirpes producen y son sensibles a los mismos mensajeros químicos, reduciéndose así las tradicionales diferencias entre neurotransmisores, hormonas y mensajeros inmunitarios. 2) Se ha ampliado el conocimiento de las acciones hormonales sobre el sistema nervioso y el inmunitario y se han descrito vías directas de comunicación entre estos últimos. 3) Se han identificado regiones cerebrales selectivas relacionadas con el control de fenómenos inmunitarios, 4) Los efectos de citocinas y otros mediadores inmunitarios sobre el sistema nervioso son mejor conocidos. 5) Se han identificado componentes neurológicos y psiquiátricos en padecimientos autoinmunes y se postula la etiología autoinmune en diversos trastornos del sistema nervioso. Además, la contribución neuroinmunológica está confirmada en un número creciente de padecimientos. Todo ello abre un nuevo capítulo en el conocimiento de las funciones homeostáticas y de su importancia en medicina.

Palabras clave: Citocinas, homeostasis, hormonas, neuroinmunomodulación, neurosecreción, neurotransmisores

Antecedentes

Los tiempos actuales son de avances acelerados en las vertientes analíticas de la ciencia. La biomedicina descubre cotidianamente piezas fundamentales de la maquinaria molecular del organismo; pero así

Summary

Over the last decade, a considerable wealth of information has expanded and strengthened our knowledge of the relations between the nervous, endocrine, and immune systems. The following areas of progress may be underlined 1) the cells of the three systems appear to secrete similar substances and are sensitive to them, thus suppressing traditional differences between neurotransmitters, hormones and immune mediators; 2) new knowledge is available on hormone actions on the immune system, and direct and mutual influences between the nervous and the immune system have been documented; 3) brain areas selectively involved in immune regulation have been identified; 4) various brain functions are now known to be influenced by immune mediators; 5) neurological and psychiatric components have been described in autoimmune diseases. An immune etiology has been unraveled in a wide range of neural disorders. A neuroimmunological component has been documented in a growing number of diseases. Altogether, a new chapter is emerging in our understanding of homeostatic functions and their medical implications.

Key words: Cytokines, homeostasis, hormones, neuroimmunomodulation, neurosecretion, neurotransmitters

como resulta innegable el enriquecimiento de la medicina con estos descubrimientos, también crece la inquietud ante la perspectiva de que la diversidad prevalezca sobre la unidad y el conocimiento se disperse en una miríada de datos inconexos, sin dar lugar a tesis integrativas de importancia.

* Académico titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Av. Insurgentes Sur No. 3877 Col. La Fama México, D.F.

Por ello cobra especial interés la confluencia gradual que viene dándose en las últimas décadas de tres capítulos de la medicina que discurrían por separado: La inmunología, la neurobiología y la endocrinología. Estas disciplinas tuvieron orígenes distintos, desarrollaron cuerpos conceptuales diferentes y dieron sustento a especialidades médicas separadas. A cada uno de los tres sistemas le ha correspondido un substrato anatómico propio con órganos y aún estirpes celulares ajenas entre sí; entre ellos, las diferencias eran más notorias que las semejanzas. Así, entre las neuronas, las células glandulares y las del sistema inmunitario existen claras diferencias citológicas y funcionales. Cada tipo celular parecía expresarse mediante moléculas distintas, los neurotransmisores identificados eran aminoácidos o aminas de bajo peso molecular, las hormonas conocidas eran polipéptidos o esteroides y los anticuerpos, proteínas de gran tamaño. Sus tiempos de acción eran también diferentes; en tanto que los neurotransmisores suelen actuar en la escala de los milisegundos, las hormonas y los anticuerpos despliegan sus efectos hasta por meses.

Además, los trastornos de estos tres sistemas parecían provocar manifestaciones clínicas ajenas entre sí y reaccionar a maniobras terapéuticas también diferentes. Se trataba claramente de tres entidades distintas. Sin embargo durante las últimas décadas, se han descubierto propiedades comunes entre estos sistemas que ya apuntan a una nueva síntesis con elementos que revisaremos brevemente a continuación.

La confluencia de la neurología con la endocrinología

La regulación neural de las funciones endócrinas

Inicialmente, se demostró la regulación de la secreción de las glándulas endócrinas por el sistema nervioso autónomo y la integración de ambos en el control de las funciones fisiológicas. El eje sistema simpático-médula suprarrenal fue el substrato fundamental de las regulaciones homeostáticas,¹ postulado por Walter B. Cannon. La integración de estas acciones regulatorias implicaría la expresión de un programa generado en el cerebro y manifestado concertadamente en la ac-

tivación de músculos y de glándulas exócrinas y endócrinas. En este modelo, el sistema nervioso se comunicaría en paralelo con la médula suprarrenal y con efectores en los músculos viscerales y las glándulas exócrinas; en el primer caso mediante sinapsis convencionales y en los otros con uniones neuroefectoras.² Ulteriormente, se documentó el control central del sistema nervioso sobre el endócrino, mediante las conexiones del hipotálamo con la adenohipófisis³ lo cual llevó al siguiente paso.

La neurosecreción

Hace medio siglo, se descubrió que las neuronas pueden también sintetizar polipéptidos y liberarlos directamente al torrente sanguíneo; es decir, producir hormonas: con ello se estableció el concepto de neurosecreción,⁴ desapareciendo así una distinción fundamental entre el cerebro y las glándulas endócrinas y nació la neuroendocrinología. Se comprobó que el mecanismo de acción del hipotálamo sobre las glándulas endócrinas se ejerce precisamente liberando hormonas. La distinción entre neurotransmisores y neurohormonas se hizo aún más tenue al demostrarse que algunos neuropéptidos se liberan en sinapsis convencionales y que algunos transmisores de pequeño tamaño pueden pasar al torrente sanguíneo.⁵

Se caracterizaron además células intermedias, que fueron integradas en el llamado Sistema APUD, llamado así por su denominación en inglés: "amine precursor uptake and decarboxylation" que sin ser neuronas, poseen rasgos histoquímicos comunes entre las neuronas y las células endócrinas y producen sustancias identificadas como transmisores o como hormonas.⁶

De todas maneras, tanto los neurotransmisores como las neurohormonas, resultaron ser de menor tamaño que los anticuerpos, grandes proteínas de naturaleza globulínica, producidos además en células linfoides. Posteriormente, se identificaron nuevas especies moleculares con función de mensajeros entre las células del sistema inmunitario, tales como el interferón y las citocinas de naturaleza peptídica y de tamaño mucho menor que los anticuerpos, pero ello no alteró substancialmente la imagen de tres sistemas celulares distintos y las

diferencias entre el sistema inmunitario y el neuroendócrino se mantuvieron claras e irreducibles. Sin embargo con el tiempo se han venido atenuando.

La confluencia de la neuroendocrinología con la inmunología

Contemporáneamente al establecimiento del concepto de neurosecreción, se realizaron las primeras observaciones que vinculaban al sistema endócrino con el inmunitario. Un caso conspicuo fue el Síndrome General de Adaptación o Estrés, respuesta corporal a la exposición prolongada a agentes agresivos y en la cual se manifiestan a la vez hipertrofia de la corteza suprarrenal, atrofia del timo, linfopenia, eosinopenia y abatimiento de la capacidad de respuesta inmunitaria.⁷ Desde luego, el sistema nervioso por vías entonces desconocidas, integraría la información sobre la agresión ambiental y organizaría la respuesta del sistema endócrino mediante el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Aún cuando algunas formas de estrés como las causadas por inflamaciones locales planteaban interesantes excepciones a este esquema general,⁸ quedaba incólume la distinción entre células nerviosas, endócrinas e inmunitarias y la única conexión reconocida entre el sistema nervioso y el inmunitario era mediante las glándulas endócrinas.

Este esquema está cambiando rápidamente y durante las últimas dos décadas, se han producido avances que aproximan e integran a estos tres sistemas; a) Se ha ampliado considerablemente el número de mensajeros identificados entre estos sistemas. Hace medio siglo, la única especie molecular propuesta como mediadora entre el sistema nervioso y el inmunitario era la corticotrofina; hoy se acepta que la propia corticoliberina además de influir sobre la secreción de corticotrofina afecta la de otras hormonas como la somatotrofina y prolactina, las cuales a su vez deprimen la actividad del sistema inmunitario.⁹ Pero además, se ha caracterizado la participación de buen número de neurotransmisores como acetilcolina, norepinefrina, serotonina y dopamina, que actúan sobre el hipotálamo afectando la secreción de neurohormonas conspicuamente, la de corticoliberina.

b) Se han descrito nuevas semejanzas entre estas tres estirpes celulares y c) Se han encontrado nuevas formas de comunicación entre los sistemas. Una manifestación de estas confluencias ha llevado a establecer el concepto de neuroinmunomodulación. Veamos algunos de sus fundamentos.

Semejanzas entre estirpes celulares de los tres sistemas

Las neuronas producen substancias propias del sistema inmunitario

Se ha demostrado la producción de citocinas, de interferón y de complemento en neuronas.¹⁰ De hecho, también las células gliales, particularmente la astrogliya y la microglia parecen producir citocinas y se alude a una "red" de citocinas en el cerebro que participa en reacciones tan complejas como la fiebre.¹¹ La glía es también blanco de substancias neuroactivas en acciones mediadas por proteínas G.¹² La producción de citocinas en el sistema nervioso está finamente regulada y se ha llegado a proponer la existencia de una "poza" cerebral de citocinas.¹³

Las células del sistema inmunitario producen "neurotransmisores y hormonas"

Así, se ha demostrado en eosinófilos, la secreción de neurotransmisores, como la serotonina, de hormonas peptídicas como la prolactina y la beta-endorfina y de corticoides.¹⁴ Se ha documentado una función endócrina en órganos linfoides de algunas especies,¹⁵ y a las células cebadas se les atribuye una función neuroinmunoendócrina en trastornos como migraña, esclerosis múltiple, cistitis intersticial y colon irritable.¹⁶

Las células endócrinas producen mediadores inmunitarios

Se ha demostrado en la hipófisis y en las suprarrenales la secreción de substancias del sistema inmunitario p. ej, interleucinas;¹⁷ por otra parte

durante el estrés, los corticoides modulan la producción de citocinas en células endócrinas;¹⁸ además, se ha documentado la modulación del efecto de agentes inmunitarios como las citocinas, por hormonas como la melatonina y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH).¹⁹ Un caso interesante a este propósito es la presencia de péptidos bactericidas en células suprarrenales.²⁰

Algunas acciones son muy complejas; p. ej, la melatonina, mientras protege contra algunos efectos de la interleucina-2, se sinergiza con su acción anticancerígena.²¹

Transformaciones fenotípicas entre células de los tres sistemas

Una demostración evidente de las semejanzas entre las células propias de los tres sistemas es que, mediante diversos procedimientos experimentales, se ha logrado inducir, in vitro en células endócrinas o inmunitarias, la producción de rasgos fenotípicos propios de células nerviosas,²² y correlativamente, sustancias químicas antes consideradas con acción específica sobre el sistema nervioso como es el caso del Factor de Crecimiento Neuronal actúan también sobre las células cebadas, miembros del sistema APUD.²³

A esto podemos añadir que algunas funciones como el acoplamiento entre excitación y secreción tienen un substrato molecular muy semejante entre los tres tipos de células.²⁴

Con ello queda patente la existencia de similitudes considerables entre las células de los tres sistemas.

Relaciones directas entre los tres sistemas

El sistema nervioso influye directamente sobre el sistema inmunitario

Aunque postulada desde principios de siglo al describirse el condicionamiento pavloviano de respuestas inmunitarias²⁵ Esta acción permaneció soslayada por muchas décadas; empero, recientemente ha sido confirmada y ampliada.²⁶⁻²⁸ Cada vez son mas las áreas del sistema nervioso a las que se describe participación en las reacciones inmunes y se ha avanzado en la caracterización de

neurotransmisores participantes en este proceso.²⁹ Además de las áreas de control del sistema endócrino, se les han descrito diversas funciones a regiones como los sistemas dopaminérgicos nigroestriatal, mesolímbico e hipotálamico,³⁰ tradicionalmente consideradas como específicas de las reacciones de reforzamiento positivo; el eje hipocampo-amígdala y el núcleo accumbens de conocida participación en la adquisición de memoria y en general, las estructuras del sistema límbico, han sido relacionados con funciones neuroinmunomoduladoras y se logran efectos inmunoreguladores por autoestimulación cerebral.³¹ Se han caracterizado regiones específicas del cerebro relacionadas con el condicionamiento inmunológico, como la corteza insular³² y se ha descrito la participación de péptidos opioides y del sistema simpático en los cambios inmunomoduladores propios del condicionamiento aversivo,³³ así como de la sustancia gris periacueductual en la regulación de células asesinas, propias del sistema inmunitario.^{34,35} Incluso se ha descrito cierta lateralización en las funciones inmunológicas del cerebro,³⁶ proponiéndose que la neocorteza izquierda tiene acción inmunopotenciadora mientras la derecha es inmunosupresora.³⁷ De hecho, se ha postulado la existencia de un Sistema Cerebral Regulador de la Respuesta Inmune,³⁸ constituido por la corteza frontal medial, los subnúcleos basomedial y central de la amígdala, los subnúcleos medial y dorsolateral del núcleo parabraquial, el núcleo parvocelular de la formación reticular lateral, los grupos aminérgicos de la formación reticular del rafé y los grupos serotoninérgicos, tanto de la formación reticular como de la médula espinal.³⁹ Por otra parte, el locus coeruleus produce inmunodepresión mediada por la corticoliberina.⁴⁰

Anatómicamente, se ha demostrado la inervación directa por el sistema nervioso autónomo de células del sistema linfático,^{41,42} mediante contactos membrana-membrana entre varicosidades neurales y células linfoides. Se ha documentado la participación de vías aferentes vagales en la activación de respuestas inmunes y se ha descrito la liberación en axones; de sustancias que afectan reacciones inmunitarias en el sistema nervioso,^{43,44} se ha caracterizado la acción de neurotransmisores sobre células del sistema inmunitario y se han descrito en éstas, receptores

específicos a sustancias neurotransmisoras como acetilcolina⁴⁵ adrenalina con receptores alfa y beta⁴⁶ El Péptido Vasopresor Intestinal, la somatostatina y otros;⁴⁷ p. ej, se han descrito efectos de la sustancia P sobre leucocitos⁴⁸ y relaciones antagónicas entre este péptido y la somatostatina sobre macrófagos⁴⁹ y se ha demostrado que la serotonina modula la producción de citocinas en astrocitos en cultivo.⁵⁰

Otro tema en expansión es el conocimiento de la influencia moduladora de neurotransmisores convencionales (Acetilcolina, Noradrenalina y Serotonina)⁵¹⁻⁵⁴ y de neuropéptidos⁵⁵⁻⁵⁸ sobre la acción de las citocinas en sus células blanco, incluyendo a las propias neuronas; hay datos indicativos de acciones inmunosupresoras de neuropéptidos⁵⁹ y es ya conocido el efecto del estrés sobre los receptores a interleucinas.⁶⁰ Además, se ha demostrado que las lesiones del sistema nervioso afectan el curso de padecimientos autoinmunes,⁶¹ así como el papel de neurotransmisores en la patogénesis de estos padecimientos; p. ej, la potenciación de los síntomas de artritis reumatoide por el Neuropéptido Y y el Péptido Relacionado al Gene de la Calcitonina.⁶²

El sistema inmunitario influye directamente sobre el sistema nervioso

La participación del sistema nervioso en reacciones mediadas por el sistema inmunitario como la fiebre, es conocida desde la antigüedad, pero sólo recientemente se ha descrito el efecto directo sobre el sistema nervioso, de sustancias del sistema inmunitario como el interferón⁶³ y las citocinas⁶⁴ Afectando funciones como la sensibilidad, el sueño, la memoria y otras⁶⁵ p. ej, se ha caracterizado el efecto de interleucinas en el dolor neuropático y el de neurotrofinas como mediadores de respuestas inmunitarias,⁶⁶ estos efectos del interferón sobre la actividad neuronal se han documentado ya en diversas regiones del sistema nervioso central⁶⁷ y se ha caracterizado la penetración de la barrera hematoencefálica por citocinas⁶⁸ así como la presencia de éstas en el líquido cefalorraquídeo, indicando tráfico bidireccional.⁶⁹

Los agentes inmunoactivos ejercen además, influencias moduladoras sobre el efecto de subs-

tancias neuroactivas⁷⁰ y sobre la propia transmisión sináptica; por ejemplo, se ha descrito su efecto liberador de noradrenalina en fibras del sistema simpático en el bazo⁷¹ y se ha establecido que algunos efectos de opiáceos sobre el sistema nervioso central son mediados por citocinas, beta-quimocinas y aún por radicales libres;⁷² de hecho, los péptidos opiáceos cumplen una gran variedad de acciones de mediación inmunitaria. Por otra parte se le ha atribuido a las citocinas acciones neurotróficas⁷³ y efectos sobre células gliales.^{74,75} Éstas a su vez, particularmente la microglia y los astrocitos producen óxido nítrico, un conocido neurotransmisor.⁷⁶ A su vez, neurotransmisores como la sustancia P, tienen una acción moduladora sobre el efecto de citocinas en macrófagos y células cebadas.⁷⁷

Se ha descrito la inducción de sueño por citocinas^{78,79} y aún por sustancias de origen microbiano, como los péptidos muramílicos⁸⁰ y endotoxinas y aún por el ARN de doble hebra de virus.⁸¹ Por otra parte, las células cebadas participan en el desarrollo, la maduración y la degeneración en el sistema nervioso entre muchas formas de interacción.⁸² De hecho, en un síndrome tan común en medicina como es el febril, prominente manifestación de padecimientos infecciosos e inflamatorios, se revela la estrecha vinculación entre los tres sistemas⁸³ y los mismos mensajeros, las citocinas, influyen sobre los centros termorreguladores del cerebro, los de control del tono muscular y la ingestión de alimentos.⁸⁴ Así como sobre el sistema endócrino.

Otro concepto que recibe cada vez mas apoyo experimental, es la participación en las reacciones inflamatorias de una triada neuro-endocrino-inmunitaria, compleja y altamente integrada con interacciones sinérgicas aditivas o antagónicas y múltiples gasas de retroalimentación.⁸⁵ En algunas regiones como la piel y la mucosa intestinal, se han documentado complejas interacciones inmunofisiológicas.^{86,87}

Se ha postulado el substrato autoinmunitario en algunos padecimientos neurológicos y psiquiátricos, como la enfermedad de Alzheimer,⁸⁸ la de Parkinson,⁸⁹ y otros trastornos de la motilidad,⁹⁰ la degeneración cerebelosa, la encefalitis alérgica experimental,⁹¹ la esclerosis múltiple, en cuya génesis se ha llegado a establecer la participación coordina-

da de una "red" mediada por citocinas, entre oligodendrocitos, linfocitos y células endoteliales.⁹²⁻⁹⁴ Se han descrito componentes autoinmunes en la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades degenerativas espinales, en diversas neuropatías periféricas y miotonías.⁹⁵

Se ha descrito también una participación importante del sistema nervioso como blanco de agentes del sistema inmunitario en enfermedades autoinmunes generalizadas como la artritis reumatoide,⁹⁶ el lupus eritematoso y otras, en las que se presentan fiebre, anorexia, trastornos del sueño y de la sensibilidad,⁹⁷ y se han identificado anticuerpos específicos con acción selectiva sobre poblaciones neuronales en estos padecimientos.⁹⁸ Además, se ha descrito la participación de células del sistema inmunitario en trastornos psiquiátricos como la depresión,⁹⁹ la esquizofrenia¹⁰⁰ y algunos padecimientos psicosomáticos,^{101,102} así como el papel del estrés crónico como predisponente a trastornos autoinmunitarios. Ha surgido ya una nueva disciplina, la psiconeuroinmunología.¹⁰³

En enfermedades neurológicas autoinmunes, se ha descrito activación de células T previamente anérgicas, que bajo la acción de citocinas llegan a reconocer autoantígenos neurales tan variados como mielina y proteínas de membrana axónica.¹⁰⁴ De hecho, se ha descrito el paso de las propias células T, ya activadas, a través de la barrera hematoencefálica, mediante moléculas de adhesión celular como selectinas e integrinas de leucocitos.¹⁰⁵ Ello ha llevado ya al diseño de algunas estrategias terapéuticas en neuropatías autoinmunes, como A) el uso de fármacos que interfieran con el reconocimiento o la acción sobre el antígeno, o el bloqueo selectivo de sitios de reconocimiento en las células blanco B) la inhibición de citocinas o agentes coestimuladores C) la inhibición del tráfico de células activadas a los órganos blanco, así como a otras medidas.¹⁰⁶

El sistema inmunitario influye sobre el sistema endócrino

Se ha ampliado considerablemente el conocimiento de la acción de sustancias del sistema inmunitario sobre la secreción endócrina; p. ej. la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-supra-

renales por citocinas¹⁰⁷ tanto sobre la liberación de hormonas adenohipofisarias, a través de la ya conocida influencia hipotalámica, como por efecto directo en la hipófisis.^{108,109} Igualmente, se ha descrito la acción directa de interleucinas sobre la secreción de testosterona¹¹⁰ y la de péptidos producidos por células mononucleares sanguíneas, sobre la liberación de adrenalina en la médula suprarrenal.¹¹¹ En trastornos autoinmunes hay alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis; así, se ha descrito elevación de los niveles de prolactina en el lupus eritematoso y disminución de la actividad de esta hormona en la artritis reumatoide;¹¹² por otra parte, los niveles de hormonas sexuales y tiroideas disminuyen en inflamaciones severas, acción atribuible entre otros factores a las citocinas liberadas.^{111,113}

Además de las modalidades de comunicación recién mencionadas, se ha ampliado el conocimiento de la influencia del sistema endócrino sobre el inmunitario, antiguamente limitada al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, al establecerse el papel de otras hormonas, como la melatonina^{114,115} y se ha descrito la participación de las hormonas tiroideas y las melanocortinas en la fiebre, la inflamación y la inmunidad;¹¹⁶ p. ej. la alfa-MSH inhibe la fiebre y la reacción inflamatoria antagonizando el efecto de las citocinas sobre macrófagos y neutrófilos, así como sobre el sistema nervioso, inhibiendo entre otras acciones, la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral en el cerebro.¹¹⁷ Se ha documentado a la prolactina y la somatotrofina un efecto promotor de la proliferación de linfocitos y estimulador de la respuesta de las células del sistema inmunitario a los antígenos.¹¹⁸ También se ha descrito el papel de la corticoliberina sobre el sistema inmunitario^{119,120} y se han caracterizado mejor algunas relaciones establecidas de tiempo atrás; p. ej. la participación del efecto modulador del estrés y la infección sobre los receptores a interleucinas¹²¹ y el de los corticoides suprarrenales en células del sistema inmunitario,¹²²⁻¹²⁴ así como, la existencia en éstas de receptores a hormonas, v. gr. la prolactina y la somatostatina.^{125,126}

Perspectivas

Estas semejanzas que recién se revelan entre los tres sistemas están indicando un gran antigüe-

dad filogenética. Así, la biosíntesis de todas las sustancias conocidas como neurotransmisores y neurohormonas existe ya en etapas primitivas, incluso anteriores a la aparición del propio sistema nervioso^{127,128} y lo mismo ocurre con los mensajeros del sistema inmunitario, como las citocinas y la relación entre el estrés y la inmunidad, que se ha establecido ya en vertebrados inferiores y aún en invertebrados. Además, estos rasgos trascienden aún a los tres sistemas considerados aquí; p. ej, sustancias que antes se consideraban como marcadores específicos de un sistema dado, como los neurotransmisores o las citocinas, son producidas no sólo en elementos especializados de los sistemas nervioso, endócrino o inmunitario, sino en una gran variedad de células de estirpe epitelial, endotelial o mesenquimatosa,¹²⁹ y agentes como el óxido nítrico pueden lo mismo actuar como neurotransmisores que como mediadores de la inflamación.¹³⁰

Desde la caracterización del Síndrome General de Adaptación se planteó la posibilidad de que la información sobre el daño tisular y hoy sabemos aún sobre los agentes ambientales, ocupara no sólo vías neurales sino también vías humorales filogenéticamente muy antiguas.⁹ Por ello no es de extrañar la reciente demostración de que la luz, tanto en el espectro visible como en el ultravioleta, modula acciones inmunitarias penetrando a través de la piel y actuando directamente sobre leucocitos.^{131,132} Este campo de estudio se está expandiendo de tal manera, que la fotoneuroinmunología se constituye ya como una nueva disciplina. En suma, al sistema nervioso se le confiere crecientemente una acción inmunomoduladora, al sistema inmune una participación en funciones sensitivas y la producción de citocinas parece ser una respuesta generalizada al daño de todo tipo de células, independientemente de su estirpe citológica.

Las implicaciones médicas de estos avances son cada vez más amplias; además de las ya mencionadas, está creciendo rápidamente el conocimiento sobre el papel de este sistema neuroendócrino-inmunitario en muy variados campos de la medicina, p. ej, trastornos de orígenes tan diversos, como vasculopatías, isquemia cerebral, fatiga crónica, migrañas, cistitis intersticial, colon irritable, SIDA y otras enfermedades infecciosas¹³³ y en diversas formas de cáncer,^{134,135} y se ha llegado a

postular que el estrés doloroso como el quirúrgico al abatir la función inmunitaria, promueve la diseminación de metástasis.^{136,137} Mas aún, se ha propuesto que los conceptos básicos sobre neuroinmunomodulación formen parte de la actividad cotidiana del médico en los centros de atención primaria a la salud.¹³⁸

La producción de conocimiento sobre el sistema neuroinmunoendócrino es tal, que ya constituye la materia central de varias publicaciones científicas internacionales y agrupa a millares de investigadores en más de cuarenta países del mundo. Se tiene la esperanza de que la síntesis que se está dando entre datos antes inconexos sobre la vasta red homeostática del organismo, llegue pronto a constituir un nuevo y coherente capítulo de la medicina.

Referencias

1. **Cannon WB.** La sabiduría del cuerpo. Versión castellana de JM. Bellido. Editorial Séneca, México, 1941.
2. **Cannon WB y Rosenblueth A.** Autonomic Neuro-effector Systems. Macmillan, N. York, 1937.
3. **Harris GW.** Neural Control of the Pituitary Gland. Arnold, Londres, 1955.
4. **Scharrer E y Scharrer B.** Neuroendocrinology. Columbia University Press, N. York, 1963.
5. **Aréchiga H.** Modulación peptidérgica de la actividad neuronal. Gac. Med. Mex. 1979; 115:45-54.
6. **Pearse AGE.** The Diffuse Neuroendocrine System and the APUD Concept. Related-Endocrine-Peptides in Brain, Intestine, Pituitary, Placenta and Anuran Cutaneous Glands. Med. Biol. 1978;55:115-124.
7. **Selye H.** Stress in Health and Disease. Butten Worths, Reading, Mass, 1976.
8. **Selye H.** The Stress of Life. McGraw-Hill, N. York, 1975.
9. **Black PB.** Central nervous system-immune system interactions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994;38:1-6.
10. **Tchelingierian JL, Le Saux F y Jacque C.** Identification and topography of neuronal cell populations expressing TNF alpha and IL-1 alpha in response to hippocampal lesion. J. Neurosci Res. 1996;43: 99-106.
11. **Krueger JM y varios.** Cytokines in sleep regulation. Adv. Neurol Immunol. 1995;5: 171-188.
12. **Peterson PK, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Molitor TW y Chao CC.** Morphine stimulates phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis by human microglial cells: involvement of a G protein-coupled opiate receptor. Adv Neuroimmunol. 1995;5: 299-309.
13. **Lesnikov VA, Efremov OM, Simbirtsev AS, Van Dammer J y Billiau A.** Pyrogenic activity of human native and

- human recombinant interleukins-1 beta: stabilization with albumin enhances the pyrogenic action of recombinant IL-1 beta delivered into the rabbit brain. *Int. J. Neurosci.* 77:267-275, 1994.
14. **Roland J, Soranzo L, Launay JM y Vargaftig B.** Mise en évidence d'une immuno-reactivité des polynucleaires eosinophiles a la bombesine et a la substance P. Concept nouveau d'axe neuro-immun. *Bull Acad Natl Med.* 1996;180: 697-706.
 15. **Marsh JA y Scanes CG.** Neuroendocrine-immune interactions. *Poult Sci.* 1994; 1049-1061.
 16. **Theoharides TC.** The mast cell: a neuroimmunoendocrine master player. *Int. J. Tissue React.* 1996;18: 1-21.
 17. **Conti B, Jahng JW, Tinti C, Son, JH y Joh TH.** Induction of interferon-gamma inducing factor in the adrenal cortex. 1997;272:2035-2037.
 18. **Biondi M y Zannino LG.** Psychological stress, neuroimmunomodulation and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review. *Psychother Psychosom.* 1997;66:3-26.
 19. **Lipton JM y Catania A.** Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator alpha-MSH. *Immunol Today.* 1997;18:140-145.
 20. **Metz-Boutique MH, Goumon Y, Lugardon K, Strub JM y Aunis D.** Antibacterial peptides are present in chromaffin cell secretory granules. *Cell. Molec. Neurobiol.* 18;249-266,1998.
 21. **Penev PD y Zee PC.** Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol.* 1997;42:545-553.
 22. **Rosenbaum TR, Vidaltamayo D, Sánchez-Herrera D, Hiriart M.** Nerve Growth factor increases sodium current in pancreatic β cells. *J. Membr. Biol.* 1996;153:53-58.
 23. **Purcell WM y Alterwill CK.** Mast cells in neuroimmune function: neurotoxicological and neuropharmacological perspectives. *Neurochem Res.* 1995;20:521-532.
 24. **Gainer H y Chin H.** Molecular diversity in neurosecretion: reflections on the hypothalamo-neurohypophysial systems. *Cell. Molec. Neurobiol.* 18;21 1-230, 1998.
 25. **Cohen N, Moynihan JA y Ader R.** Pavlovian conditioning of the immune system. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1994; 105:101-106.
 26. **Coussons-Read ME, Dykstra LA y Lysle DT.** Pavlovian conditioning of morphine-induced alterations of immune status: evidence for peripheral beta-adrenergic receptor involvement. *Brain Behav. Immun.* 1994;8: 204-217.
 27. **Gee AL, Thiele GM y Johnson DR.** Behaviorally conditioned modulation of natural killer cell activity: enhancement of baseline and activated natural killer cell activity. *Int. J. Neurosci.* 1994;77: 139-152.
 28. **Spector NH.** Neuroimmunomodulation. Can conditioning natural killer cell activity reverse cancer and/or aging. *Regul. Toxicol Pharmacol.* 1996;24:s32-38.
 29. **Grossman Z, Herberman RB y Livnat S.** Neural modulation of immunity: conditioning phenomena and the adaptability of lymphoid cells. *Int. J. Neurosci.* 1992;64: 275-290.
 30. **Devoino L, Alperina E, Galkina O, e Ilyutchenok, R.** Involvement of brain dopaminergic structures in neuroimmunomodulation. *Int. J. Neurosci.* 1997;91:213-228.
 31. **Vlajkovic S, Dugandzija-Novakovic S, Milanovic Sy Jan Kovic BD.** Brain Self-stimulation and immunity: effect on humoral and cell-mediated immune responses. *Int. J. Neurosci.* 1993;69:235-50.
 32. **Ramírez-Amaya V, Alvarez-Borda B, Ormsby DE, Martínez RD, Pérez-Montfort R y Bermudez-Rattoni F.** Insular cortex lesions impair the acquisition of conditioned immunosuppression. *Brain Behav Immun.* 1996;10: 103-114.
 33. **Shurin MR, Zhou D, Kusnecov A, Rassnick Sy Rabin BS.** Effect of one or more footshocks on spleen blood lymphocyte proliferation in rats. *Brain Behav. Immun.* 1994;8:57-65.
 34. **Demetrikopoulos MK, Siegel A, Schleifer SJ, Obedi J y Keller SE.** Electrical stimulation of the dorsal midbrain periaqueductal gray suppresses peripheral blood natural killer cells activity. *Brain Behav Immun.* 1994;8: 218-228.
 35. **Vlajkovic S, Milanovic S Cvijanovic V y Jankovic BD.** Behavioral and immunological events induced by electrical stimulation of the rat midbrain periaqueductal gray region. *Int. J. Neurosci.* 1994;77: 287-302.
 36. **Vlajkovic S, Nikolic V, Nikolic A, Milanovic S y Jankovic BD.** Asymmetrical modulation of immune reactivity in left- and right-biased rats after ipsilateral ablation of the prefrontal, parietal and occipital brain neocortex. *Int J Neurosci.* 1994;78, 123-134.
 37. **Deleplanque B, Vitiello S, Le Moal M y Neveu PJ.** Modulation of immune reactivity by unilateral striatal and mesolimbic dopaminergic lesions. *Neurosci Lett.* 1994;166: 216-220.
 38. **Petrovicky P, Masek K y Seifert J.** Brain regulatory system for the immune response: immunopharmacology and morphology. *Neuroimmunomodulation.* 1994; 1:165-173.
 39. **Hass HS y Shcauenstein K.** Neuroimmunomodulation via limbic structures-the neuroanatomy of Psychoimmunology. *Prog Neurobiol.* 1997; 51:195-222.
 40. **Nistico G, Caroleno MC, Arbitrio M y Pulvirenti L.** Corticotropin-releasing factor microinfused into the locus coeruleus produces electrocortical desynchronization and immunosuppression. *Neuroimmunomodulation.* 1994; 1:135-140.
 41. **Misery L y Claudy A.** Interactions des neuromédiateurs et neurohormones sur les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages (hors système nerveux Central). *Pathol Biol.* 1995;43: 876-881.
 42. **Esquifino AI y Cardinali DP.** Local regulation of the immune response by the autonomic nervous system. *Neuroimmunomodulation.* 1994; 1: 265-273.
 43. **Hori T, Katafuchi T, Take S, Shimizu N y Niijima A.** The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation.* 1995;2:203-215.
 44. **Milligan ED, McGorry MM, Fleshner M, Gaykema RP, Goehler LE, Watkins LR y Maier SF.** Subdiaphragmatic vagotomy does not prevent fever following intracerebroventricular prostaglandin E2: further evidence for the importance of vagal afferents in immune-to-brain communication. *Brain Res.* 1997;766: 240-243.

45. **Gushchin GV, Jakovleva EE, Kataeva, GV, Korneva EA, Gajewski M, Grabczewska E, Laskowska-Bozek H, Maslinski W y Ryzewski J.** Muscarinic cholinergic receptors of rat lymphocytes: effect of antigen stimulation and local brain lesion. *Neuroimmunomodulation*. 1994; 1: 259-264.
46. **Peuschel KE.** A new approach to antiviral therapy. *Med Hypotheses*. 1995;45:375-379.
47. **Calvo JR, Pozo Dy Guerrero JM.** Functional and molecular characterization of VIP receptors and signal transduction in human and rodent immune systems. *Adv. Neuroimmunol*. 1996;6: 39-47.
48. **Kavelaars A, Jeurissen F y Heijnen CJ.** Substance P receptors and signal transduction in leukocytes. *Immunomethods*. 1994;5: 41-48.
49. **Berman AS, Chancellor-Freeland C, Zhu G y Black PH.** Substance P primes murine peritoneal macrophages for an augmented pro-inflammatory cytokine response to lipopolysaccharide. *Neuroimmunomodulation*. 1996;3: 141-149.
50. **Pousset F, Fournier J, Legoux P, Keane P, Shire D y Soubrie P.** Effect of serotonin on cytokine mRNA expression in rat hippocampal astrocytes. *Mol Brain Res*. 1996;38:54-62.
51. **Iken K, Cheng S, Fargin A, Goulet AC y Kouassi E.** Serotonin upregulates mitogen-stimulated B lymphocyte proliferation through 5-HT_{1A} receptors. *Cell Immunol*. 1995;163: 1-9.
52. **Kopp S.** The influence of neuropeptides, serotonin and interleukin 1beta on temporomandibular joint pain and inflammation. *J. Oral Maxillofac Surg*. 1998;56: 189-191.
53. **Devoino L, Idova G, Alperina E y Cheido M.** Brain neuromediator systems in the immune response control: pharmacological analysis of pre- and postsynaptic mechanisms. *Brain Res*. 1994;633: 267-274.
54. **Schedlowski M, Falk A, Rohne A, Wagner TO, Jacobs R, Tewes U y Schmidt RE.** Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells. *J Clin Immunol*. 1993;13: 344-351.
55. **Sheng WS, Hu S, Gekker G, Zhu S, Peterson PK y Chago CC.** Immunomodulatory role of opioids in the central nervous system. *Arch Immunol Ther Exp*. 1997;45: 359-366.
56. **el-Shazly AR, Masuyama K. e Ishikawa T.** Mechanisms involved in activation of human eosinophil exocytosis by substance P: an in vitro model of sensory neuroimmunomodulation. *Immunol Invest*. 1997;26: 615-629.
57. **Cocchiara R, Bongiovanni A, Albeggiani G, Azzolina G y Geraci D.** Substance P selectively activates TNF-alpha mRNA in rat uterine immune cells: a neuroimmune link. *Neuroreport*. 1997;8: 2961-2964.
58. **Taylor AW.** Neuroimmunomodulation in immune privilege: role of neuropeptides in ocular immunosuppression. *Neuroimmunomodulation*. 1996;3:195-204.
59. **Nakamura H, Seto T, Nagase H, Yoshida M, Hatta K, Matsuzaki, I y Ogino K.** Involvement of central neurotensin thermoregulatory and neuroimmune function in pregnant rats exposed to heat. *Brain Behav Immun*. 1997;11:141-152.
60. **Bayer BM, Brehio RM, Ding XZ y Hernández MC.** Enhanced susceptibility of the immune system to stress in morphine-tolerant rats. *Brain Behav Immun*. 1994;8:173-184.
61. **Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Lundeberg T y Theodorsson E.** Neuropeptides in the arthritic TMJ and symptoms and signs from the stomatognathic pain system with special consideration to rheumatoid arthritis. *J. Orofac* 1995;9: 215-225.
62. **Jorgensen C y Sany J.** Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1994;12:435-441.
63. **Jones TH y Kennedy RL.** Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine*. 1993;5: 531-538.
64. **Luheshi G y Rothwell N.** Cytokines and fever. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;109: 301-307.
65. **Robinson MA, Veliz Y, Bergado J, Serrano T, Rosilli JC, Ivett C, Arana M, Quijano Z, Castellano O y Telleria A.** Toxicidad neuronal de la Interleucina-2 recombinante humana en ratas. Validación morfoconductual. *Rev Neurol*. 1997;25: 452-456.
66. **Otten U, Sully JL Erhard PB y Godient RA.** Neurotrophins: signals between the nervous and immune systems. *Prog. Brain Res*. 1994;103:293-305.
67. **LysleDT y Coussons-Read ME.** Mechanisms of conditioned immunomodulation. *Int. J. Immunopharmacol*. 1995;17: 641-647.
68. **Banks W.A, Kastin AJ y Broadwell RD.** Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2: 241-248.
69. **Taylor AW y Streilein JW.** Inhibition of antigen-stimulated effector T cells by human cerebrospinal fluid. *Neuroimmunomodulation*. 1996;3: 112-118.
70. **Cheido J, Idora G y Devoino L.** Involvement of delta-opioid receptors in immunosuppression. *Int J Neurosci*. 1996;84: 195-203.
71. **Roberts JC, Mathews HL DePotter W, Pinxteren J y Jones, S.B.** Mononuclear-cell peptide mediation of chromaffin-cell epinephrine secretion. *Neuroimmunomodulation*. 1996;3:119-130.
72. **Stefano GB y Scharrer B.** Endogenous morphine and related opiates a new class of chemical messengers. *Adv. Neuro-immunol*. 1994;4: 57-67.
73. **Lotan M y Schwartz M.** Cross talk between the immune system and the nervous system in response to injury: implications for regeneration. *FASEB, J*. 1994;8: 1026-1033.
74. **Sakai N, Kaufman S y Milstien S.** Parallel induction of nitric oxide and tetrahydrobiopterin synthesis by cytokines in rat glial cells. *J. Neurochem*. 1995;65: 895-902.
75. **Schwartz M, Sivron T Eitan S, Hirschberg DL, Lotan M y Elman-Faber A.** Cytokines and cytokine-related substances regulating glial cell response to injury of the central nervous system. *Prog Brain Res*. 1994;103:331-341.
76. **Villiger PM.** Interaktionen zwischen Nerven- und Immunsystem. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124: 857-866.

77. **Berman AS, Chancellor-Freeland C, Zhu G y Black PH.** Substance P primes murine peritoneal macrophages for an augmented proinflammatory cytokine response to lipopolysaccharide. *Neuroimmunomodulation*. 1996;3: 141-149.
78. **Toth LA.** Sleep, sleep deprivation and infectious disease: studies in animals. *Adv. Neuroimmunol*. 1995;5: 79-92.
79. **Darko DF, Mitler MM y Henriksen SJ.** Lentiviral infection, immune response peptides and sleep. *Adv Neuroimmunol*. 1995;5: 57-77.
80. **Pollmacher T, Mullington J, Korth C y Hinze-Selch D.** Influence of host defense activation on sleep in humans. *Adv. Neuroimmunol*. 1995;5(2): 155-169.
81. **Cruse JM, Keith JC, Bryant ML, Jr. y Lewis RE, Jr.** Immune system-neuroendocrine dysregulation in spinal cord injury. *Immunol Res*. 1996;15: 306-314.
82. **Blennerhassett MG.** Nerve and mast cell interaction: cell conflict or information exchange? *Prog. Clin. Biol. Res*. 1994;390:225-241.
83. **Luheshi G. y Rothwell, N.** Cytokines and fever. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;109: 301-307.
84. **Theodorou V, Fioramonti J y Bueno L.** Integrative neuroimmunology of the digestive tract. *Vet. Res*. 1996;27: 427-442.
85. **Misery L.** Skin, immunity and the nervous system. *Br J. Dermatol*. 1997;137: 843-850.
86. **Klein J.R.** T cell development within the intestinal mucosa: clues to a novel immune-endocrine network?. *Adv Neuroimmunol*. 1996;6: 397-405.
87. **Diamond J.** Nerve-Skin interactions in adult and aged animals. *Prog. Clin. Biol. Res*. 1994;390:21-44.
88. **Cacabelos R.** Enfermedad de Alzheimer. Disfunción neuroimmune y nuevas formas de intervención terapéutica. *Med. Clin. (Barc.)* 1994;102:420-422.
89. **Kuhn W y Muller T.** Neuroimmune mechanisms in Parkinson's disease. *J. Neural Transm Suppl*. 1995;46: 229-233.
90. **Hallett JJ y Kiessling LS.** Neuroimmunology of tics and other childhood hyperkinesias. *Neurol Clin*. 1997;15: 333-344.
91. **Bolton C, O'Neill JK, Allen SJ y Baker D.** Regulation of chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis by endogenous and exogenous glucocorticoids. *Int. Arch Allergy Immunol*. 1997;114:74-80.
92. **Coyle PK.** The neuroimmunology of multiple sclerosis. *Adv. Neuroimmunol*. 1996;6:143-154.
93. **Van Parijs L y Abbas RK.** Homeostasis and Self-Tolerance in the Immune System: Turning Lymphocytes off. *Science* 280:243-248, 1998.
94. **Mitrovic B, Martin FC, Charles AC, Ignarro LJ, Anton PA, Shanahan F y Merrill JE.** Neurotransmitters and cytokines in CNS pathology. *Prog Brain Res*. 1994;103: 319-330.
95. **DeLeo JA, Colburn RW, Nichols My Malhotra A.** Interleukin-6-mediated hyperaesthesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J. Interferon Cytokine Res*. 1996;16: 695-700.
96. **Baerwald CG y Panayi GS.** Neurohumoral mechanisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26: 1-3.
97. **Pheips C.P. y Denker, M.W.** How does the brain know the body is sick? New approaches to and old problem in medicine. *J. Fia. Med. Assoc*. 1994;81:279-281.
98. **Humbel RL, Schmit P y Gilson G.** Autoanticorps dans les du systeme nerveux. *Bull. Soc. Sci. Med. Grand Duché Luxemb*. 1996;133:13-24.
99. **Price LH y Rasmussen SA.** Stress and depression: is neuroimmunology the missing link?. *Harv Rev Psychiatry*, 1997;5: 108-112.
100. **Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS y Meltzer HY.** In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997;26: 221-225.
101. **Rudolf G, Schiller A, Manz, R, Henningsen, P Clement, U. y Nebe C.T.** Der Verlauf Immunologischer Parameter unter stationärer Psychotherapie am Beispiel zweier Einzelfallstudien. *Z Psychosom Med Psychoanal*. 1995;41: 170-189.
102. **Auvenshine RC.** Psychoneuroimmunology and its relationship to the differential diagnosis of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am*. 1997;41:279-296.
103. **Ader R, Cohen N y Feiten D.** Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*. 1995;345: 99-103.
104. **Dalakas MC.** Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: present and future prospects. *Ann Neurol*. 1995;37 (Supl. 1): PP 2-13.
105. **Dalakas MC.** Neuroimmunotherapy: a practical approach to the treatment of immune-mediated neurologic diseases. *Semin Neurol*. 1994;14:97-105.
106. **Karant S, Lyson, K Aguila MC y McCann SM.** Effects of luteinizing-hormone-releasing hormone Alpha-melanocyte-stimulating hormone, naloxone dexamethasone and indomethacin on interleukin-2-induced corticotropin-releasing factor release. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2:166-173.
107. **Pawlikowski M, Stepiend H, And Komorowski J.** Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the immune system. *Neuroimmunomodulation*. 1994;1: 149-152.
108. **Turnbull AV y Rivier C.** Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun*. 1995;9: 253-275.
109. **Savastano S, Tommaselli AP, Valentino R, Scarpitta MT, D'Amore G, Luciano A, Covelli V, And Lomardi G.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Acta neurol (Napoli)*. 1994;16: 206-213.
110. **Turnbull A y Rivier C.** Brain-periphery connections: do they play a role in mediating the effect of centrally injected interleukin-1 beta on gonadal function?. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2:224-235.
111. **Anisman, H Baines, MG, Berczi I, Bernstein CN, Blennerhassett MG, Gorczyński RM Greenberg AH, Kisil FT, Mathison RD, Nagy E, Nance DM, Perdue MH, Pomerantz DK, Sabbadini ER, Stanisz A y Warrington R.J.** Neuroimmune mechanisms in health and disease: 2. Disease. *Can Med Assoc J*. 1996;155: 1075-1082.
112. **Rogers MP y Fozdar M.** Psychoneuroimmunology of autoimmune disorders. *Adv Neuroimmunol*. 1996;6: 169-177.

113. **Sternberg EM.** Neural-immune interactions in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1997;100:2641-2647.
114. **Liebmann PM, Wolfler A, Feisner P, Hoifer D y Schauenstein K.** Melatonin and the immune system. *mt. Arch Allergy Immunol.* 1997;112: 203-211.
115. **Lissoni P, Vigore L, Rescaldani R, Rovelli F, Brivio F, Giani L, Barni S, Tancini G, Ardizzoia A y Vigano MG.** Neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in AIDS patients with CD4 cell number below 200/mm³: a biological phase-II study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 1995;9: 155-158.
116. **Tatro JB.** Receptor biology of the melanocortins A family neuroimmunomodulatory peptides. *Neuroimmunomodulation.* 1996;3: 259-284.
117. **Rajora N, Boccoli G Burns D, Sharma S, Catania AP y Lipton JM.** Alpha-MSH modulates local and circulating tumor necrosis factor-alpha in experimental brain inflammation. *J. Neurosci.* 1997;17: 2181-2186.
118. **Ferrag F, Lebrun JJ, Touraine P, Nagano M, Dardenne M y Kelly PA.** Prolactin and the immune system. *Immunomethods.* 1994;5: 21-30.
119. **Karalis K, Muglia LJ, Bae D, Hilderbrand Hy Majzoub JA.** CRH and the immune system. *J. Neuroimmunol.* 1997;72: 131-136.
120. **Tsagarakis S y Grossman A.** Corticotropin-releasing hormone: interactions with the immune system. *Neuroimmunomodulation.* 1994;1: 329-334.
121. **Stone M y Bovbjerg DH.** Stress and humoral immunity: a review of the human studies. *Adv. Neuroimmunol.* 1994;4: 49-56.
122. **Cavalio R.** Attività antimicrobica delle cellule NK. *G. Batteriol Virol Immunol.* 1992;85: 35-46.
123. **Irwin, M.** Stress-induced immune suppression: role of brain corticotropin releasing hormone and autonomic nervous system mechanisms. *Adv. Neuroimmunol.* 1994;4: 29-47.
124. **Puri, P.L, Palma A y Fabbri A.** Concetto di stress e ruolo del corticotropin-releasing factor (CRF) ipotalamico ed extraipotalamico nell'integrazione della risposta neuroendocrina ed immunitaria. *Aspetti clinici e sperimentali. Minerva Endocrinol* 1994;19: 19-28.
125. **Kruger TE.** Immunomodulation of peripheral lymphocytes by hormones of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Adv. Neuroimmunol.* 1996;6: 387-395.
126. **Singh VK.** Neuropeptides as native immune modulators. 1995;45: 9-31.
127. **Bly JE, Quiniou, S.M y Clem, LW.** Environmental effects of fish immune mechanisms. *Dev Biol Stand.* 1997;90: 33-43.
128. **Ottaviani E y Franceschi C.** The neuroimmunology of stress from invertebrates to man. *Prog Neurobiol.* 1996;48: 421-440.
129. **Staniek V, Misery L, Dezutter-Dambuyant C, Claudy A y Schmitt D.** Expression of neuropeptides on human epidermal Langerhans cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995;378: 147-150.
130. **Liew FY.** Biology of nitric oxide in neuroimmunoregulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994;741: 39-45.
131. **Roberts JE.** Visible light induced changes in the immune response through and eye-brain mechanism (photoneuroimmunology). *J Photochem Photobiol B.* 1995;29:3-15.
132. **Campbell, SS y Murphy PJ.** Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 1998;279:296-299.
133. **Black PH.** Immune system-central nervous system interactions: Effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1994;38: 7-12.
134. **Lissoni P, Pittalis S, Rovelli F, Vigore L, Roselli MG y Brivio F.** Interleukin-2, melatonin and interleukin-12 as a possible neuroimmune combination in the biotherapy of cancer. *J. Biol. Regul. Homeost Agents.* 1995;9: 63-66.
135. **Conti A y Maestroni DJ.** The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J. Pineal Res.* 1995;19: 103-110.
136. **Biondi M, Costantini A y Parisi A.** Can loss and grief activate latent neoplasia? A clinical case of possible interaction between genetic risk and stress in breast cancer. *Psychother Psychosom.* 1996;65: 102-105.
137. **Page GG, Ben-Eliyahu S y Liebeskind JC.** The role of LGL/NK cells in surgery-induced promotion of metastasis and its attenuation by morphine. *Brain Behav. Immun.* 1994;8: 241-250.
138. **Lazar JS.** Mind-body medicine in primary care. Implications and applications. *Prim. Care.* 1996;23: 169-182.