

# Conversaciones entre el Sistema Nervioso y el Sistema Inmune en Reumatología. A propósito del “stress” y las “enfermedades autoinmunes”

D. Scublinsky<sup>1</sup>; L. M. Zieher<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico reumatólogo. Jefe de TP de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Grupo de Inmunofarmacología / Inflamación, Cátedra I, Farmacología, UBA. FEFyM.

<sup>2</sup> Ex Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Director de la Carrera de Especialistas en Farmacología. Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Fundación Favalaro. Presidente de FEFyM. Investigador CONICET.

## Resumen

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

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

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

**Palabras clave:** stress, enfermedades autoinmunes, células Th1 y Th2, comunicación neuroinmune, inmunomodulación, citokinas, sustancia P, lupus, artritis reumatoidea, sistema nervioso simpático, stress crónico.

## Summary

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

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

From a physiological point of view, several studies have shown that stress induces and modifies specific outcomes of the immune system through its actions on the Hypothalamus-pituitary-adrenal system and on the Sympathetic-adrenal medulla axis. These actions are so relevant through an immunological dysregulation which leads to deleterious evolution or predisposition to autoimmune diseases.

**Key words:** stress, autoimmune diseases, Th1 and Th2 cells, neuroimmune communication, immunomodulation, cytokines, P substance, lupus, rheumatoid arthritis, sympathetic nervous system, chronic stress.

## Correspondencia

E-mail: dscublin@yahoo.com.ar

## Introducción

A nivel del sistema nervioso central (SNC), los blancos más frecuentes de las moléculas circulantes son aquellas áreas desprovistas de Barrera Hematoencefálica (BHE) y las células de la microvasculatura. Diversos estudios realizados con la inyección sistémica de LPS (lipopolisacárido), IL1 beta y TNF alfa, lo demuestran.

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

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

Uno de los mecanismos más probables a través de los cuales moléculas circulantes proinflamatorias influyen la transcripción de COX-2 en las células endoteliales de la BHE, es a través de las MAP kinasas y la vía del NFkB, que serían las señales de transducción/transcripción en estos procesos. Por otro lado, la producción de PG E2 sería el mediador que difunde a través del parénquima cerebral y las neuronas que controlan el eje HPA. La subsiguiente liberación de glucocorticoides es determinante como freno o como factor inmunosupresor frente a un estado de inflamación sistémica y la regulación en menos de la transcripción de COX-2. Los glucocorticoides incrementan la transcripción de Ikb alfa e interfieren con la propiedad del NFkB de unirse al promotor de COX-2 en las células vasculares cerebrales.

Los mecanismos fundamentales que subyacen a la influencia bidireccional del sistema inmune en el SNC y las funciones neuroendocrinas son ahora mejor comprendi-

dos, por lo que no resultaría desmedido hablar actualmente de una “conversación” entre el sistema inmune y el sistema nervioso.

### *Stress e Inmunomodulación*

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

Estudios recientes han demostrado que el stress psicológico puede regular en menos (down regulation) o modificar respuestas inmunes, provocando diversas alteraciones en las vías de señalización de esta red<sup>3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12</sup>. Las dos vías de entrada a esta influencia del stress sobre el sistema inmune ya fueron nombradas, el **eje HPA** y el **eje SMA**. Pero además, los órganos linfoides primarios y secundarios se encuentran inervados por el **sistema nervioso autónomo**.

**Las células linfoides y mieloides poseen receptores para hormonas neuroendocrinas y neuropéptidos; esto incluye receptores para las catecolaminas; esto las hace susceptibles a la acción de los ejes HPA y SMA.**

Los órganos linfáticos, ganglios linfáticos, bazo, timo y MALT reciben una extensión simpática intraparenquimatoso<sup>5</sup>. Las terminales nerviosas del sistema nervioso simpático (SNS) contactan con células T, monocitos y, en menor medida, con linfocitos T. La función de dichas terminales nerviosas dentro de los órganos linfoides es regulada por productos del sistema inmune mientras que los neurotransmisores y neuropéptidos liberados por el SNS alteran las respuestas de las células del sistema inmune. En estas últimas hay receptores para neurotransmisores. **Los linfocitos y los macrófagos expresan receptores beta 2 adrenérgicos.** En el hombre, la mayor cantidad de dichos receptores se observa en las células B seguidos en forma decreciente de las NK (natural killer), células T supresoras, macrófagos, células T citotóxicas y linfocitos T helper. La respuesta de esta activación se traduce en aumento del AMPc. La elevación de los niveles de AMP cíclico suprime la proliferación celular e inducen la diferenciación celular.

De tal forma, las catecolaminas pueden causar cambios indirectos en las actividades inmunes como el tráfico lin-

focitario y la proliferación, la producción de anticuerpos y la lisis celular, a través de la regulación de los niveles de AMP cíclico.

Las células del sistema inmune pueden ser estimuladas a liberar citocinas como la interleukina-1, que estimula la producción de CRH (hormona liberadora de corticotrofina) por el hipotálamo. La CRH provoca la liberación de ACTH y corticosterona o cortisol por la hipófisis y la corteza adrenal, respectivamente.

Por otro lado, se ha demostrado que los linfocitos, además de sintetizar y liberar citocinas, son capaces de sintetizar hormonas incluyendo la ACTH, hormona de crecimiento y prolactina<sup>2</sup>. Además, también ha sido demostrado que varias funciones del sistema inmune, como la proliferación de linfocitos B y T, producción de citocinas, producción de anticuerpos, quimiotaxis de monocitos y neutrófilos y citotoxicidad de natural killer, pueden ser afectadas por los glucocorticoides así como por péptidos como ACTH, endorfinas, sustancia P y somatostatina.

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

El tratamiento de leucocitos de sangre periférica con catecolaminas (in vitro) resulta en la supresión de la síntesis de IL-12 y un incremento en la producción de IL-10. Esto puede resultar en la inducción del viraje de las células T helper hacia el perfil fenotípico Th2. Varios estudios clínicos han sido realizados al respecto. En uno de ellos se tomó a estudiantes de medicina antes y luego de rendir exámenes<sup>3</sup>. En los leucocitos de sangre periférica de los mismos se vio que existía una reducción en los niveles de síntesis de IFN gamma (citokina Th1) y un incremento en los niveles de IL-10 (citokina Th2) en el período post-examen (stress). Esta reducción en la respuesta Th1 podría dar origen a una disminución de la inmunidad mediada por células resultando en un incremento en la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y micobacterianas<sup>6,7,8</sup>.

Otros estudios han demostrado la reducción en la actividad de las NK (natural killer) en estudiantes de me-

dicina sanos bajo stress de exámenes. Y también una reducción de la respuesta a mitógenos de los leucocitos de sangre periférica, una reducción en la producción de IFN gamma por los leucocitos al ser estimulados con Con A (concanavalina A), una reducción de la respuesta específica de las células T a la vacunación de hepatitis B (con menor producción de anticuerpos) y cambios en la capacidad del sistema inmune para controlar la expresión de herpesvirus latentes<sup>9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>.

**Los macrófagos tienen receptores para varios neuropéptidos** incluyendo la sustancia P (SP) y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP). Los neuropéptidos están presentes en las fibras sensitivas de todo el cuerpo y su liberación puede ser desencadenada o aumentada por diversos estímulos. Estos neuropéptidos están presentes durante la respuesta inmune y pueden influenciar la liberación de citocinas bajo diversas condiciones. Existen muchos reportes acerca de los efectos regulatorios de los neuropéptidos, incluyendo los efectos de los ya nombrados sobre la respuesta macrofágica a bacterias, productos bacterianos y virus. La respuesta más común observada frente a la presencia de SP y CGRP es el aumento de la producción de IL-1 y TNF por los macrófagos<sup>15</sup>.

**Diversos modelos han sido utilizados para medir el impacto del stress sobre la respuesta inmune.** Entre los modelos animales, los de stress agudo y crónico son los más utilizados. En nuestra cátedra se ha estudiado un modelo de stress crónico (MSC) que lleva a la depresión. Los ratones de más de seis semanas de stress crónico mostraron un descenso en la producción de anticuerpos T-dependiente relacionado a un aumento en la sensibilidad de los linfocitos T frente a la presencia de catecolaminas y glucocorticoides<sup>16</sup>. Con un modelo similar, se estudió la expresión beta adrenérgica y del receptor colinérgico muscarínico (MR) y la respuesta proliferativa en linfocitos de los animales MSC. Dichos linfocitos presentan una proliferación inducida por mitógeno alterada y un incremento en el número de los beta adrenerreceptores. Estos linfocitos T MSC, a su vez, presentan una mayor expresión de MR y menor respuesta vía GMPc que los normales. Luego de 12 semanas bajo dicho procedimiento, los animales fueron tratados con fluoxetina. El tratamiento con dicho antidepresivo revirtió las alteraciones linfocitarias inducidas por el modelo de stress crónico<sup>17</sup>.

Varias citocinas han tratado de ser vinculadas a trastornos psiquiátricos e incluso al stress. Ciertos hallazgos recientes respecto al rol de los niveles de IL-6 refuerzan la hipótesis de que **el stress psicológico causa trastornos en**

**la regulación de las citokinas proinflamatorias.** Varios estudios demostraron que los niveles séricos elevados de IL-6 están asociados con stress y depresión en humanos<sup>21,22</sup>. Este ascenso de IL-6 es paralelo al incremento de la corticosterona plasmática<sup>23</sup>. De tal forma que estos resultados podrían sugerir que IL-6, entre otras citokinas proinflamatorias, juegan un rol en la activación del eje HPA en respuesta al stress psicológico.

**El stress psicológico es también un factor regulador en las enfermedades autoinmunes.** Es común escuchar a nuestros pacientes decir que el inicio de los síntomas de una determinada enfermedad autoinmune coincidió con una situación de stress psicológico. Varios estudios han sido realizados para clarificar dichas afirmaciones.

En primer lugar, ciertos modelos de stress crónico psicológico y de restricción alimentaria en ratas demuestran que dicho stress puede actuar como factor inductor o potenciador de **artritis** símil reumatoidea. En un modelo en ratas Lewis se detectó, en el grupo bajo stress, una regulación en menos (down regulation) de los receptores de glucocorticoides<sup>44,45</sup>.

En pacientes con **lupus eritematoso sistémico (LES)**, eventos negativos de peso en la vida precedieron síntomas de relevancia. En este sentido, la severidad del dolor articular, malestar abdominal y rash cutáneo fueron los principales eventos que sucedieron a un stress psicológico de envergadura<sup>42</sup>. De todas formas, la variabilidad interindividual en todos estos estudios es muy grande. En otros estudios se extrapolaron dichos hallazgos clínicos a la respuesta inmunológica celular y molecular. En uno de ellos, se sometió a pacientes LES y controles a un stress psicológico agudo. Ambos grupos demostraron respuestas cardiovasculares y neuroendocrinas muy similares; sin embargo, las células NK aumentaron significativamente en número en los controles, mientras el ascenso fue mínimo en los pacientes con LES. Además la actividad de las NK aumentó en los controles sanos, sin elevarse en los pacientes. Y finalmente, el número de receptores beta 2 adrenérgicos aumentó significativamente en los linfocitos y monocitos de sangre periférica de los controles sanos, sin observarse dicha elevación en los enfermos<sup>43</sup>.

## El sistema nervioso y las enfermedades autoinmunes

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

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

Nos abocaremos al sistema nervioso sin considerar a las neurohormonas del eje HPA que sería tema de otro artículo.

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

Por un lado, de los modelos animales uno de los más significativos es el de la ablación del SNS con 6-OHDA (6-hidroxidopamina) en ratones: simpatectomía farmacológica (SMP).

Realizando este tipo de simpatectomía a animales con una enfermedad autoinmune, se logran entender algunas de las funciones o medios de regulación del simpático sobre estas enfermedades.

Una de las primeras funciones en reconocerse, reguladas por dicho SNS, es la capacidad secretoria macrofágica que se ve significativamente aumentada en los ratones SMP. Los macrófagos obtenidos de exudados peritoneales de ratones SMP secretan el doble de TNF (factor de necrosis tumoral) que los macrófagos de controles expuestos a LPS –lipopolisacárido– (como challenger inmunológico).

Se ha estudiado el efecto de la simpatectomía en un modelo animal de **Lupus eritematoso sistémico** (ratones MRL/lpr/lpr). Esta enfermedad se ve disminuida en su severidad en animales simpatectomizados cuando se compara con controles. El efecto protector de la simpatectomía podría ser explicado por un incremento en la función macrofágica en animales SMP con un consecuente aumento del clearance de inmuno complejos<sup>29</sup>. Ya fue comentada la relación del lupus y el stress psicológico en la sección anterior.

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

Uno de los modelos animales de artritis, la artritis inducida por adyuvante –en ratas–, es también menos severa en los miembros que han sido denervados previamente a la inducción de la artritis. Además, las articulaciones más severamente afectadas fueron aquellas con mayor densidad de nociceptores primarios aferentes.

El sistema nervioso puede influir en el sistema inmune y la respuesta inflamatoria en la artritis por, al menos, cuatro mecanismos diferentes: Primero, la función conocida de los neuropéptidos, como la sustancia P (SP) o el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), que son liberados por neuronas sensitivas. Segundo, la contribución del sistema nervioso autónomo, que ya ha sido comentada en los modelos animales y los ejemplos clínicos. Tercero, las interacciones entre el SNC, el sistema inmune y la respuesta inflamatoria ostensible. Tanto los neuropéptidos ejercen efectos proinflamatorios como las citokinas que llegan desde las articulaciones inflamadas, pasando por la circulación, inducen cambios en el SNC. Cuarto, los neuropéptidos pueden ser producidos por los leucocitos y células mesenquimales y de esa forma ejercer una regulación directa sobre el tejido sinovial<sup>3,4</sup>.

Muchas observaciones realizadas a través de los modelos experimentales de artritis sugieren un rol proinflamatorio de los neuropéptidos que son liberados desde las neuronas sensitivas. La infusión lenta de SP en una rodilla aumenta la severidad de la inflamación, la pérdida ósea y la degradación del cartílago. La destrucción selectiva de neuronas conteniendo SP al tratarlas con la neurotoxina capsaicina reduce la respuesta inflamatoria en estos modelos experimentales<sup>30</sup>.

La SP promueve respuestas proinflamatorias a través de su efecto sobre diferentes tipos celulares en el espacio extravascular (ver Tabla 1). La SP induce directamente o en combinación con otros estímulos la producción de PGE2 y de varias citokinas.

La estimulación simpática aumenta la permeabilidad vascular y la extravasación plasmática. Esto se ve reducido luego de la simpatectomía. El Neuropéptido Y contenido en las fibras post-ganglionares se encuentra presente en la sinovial y se cree que media el reflejo neurogénico inflamatorio en el miembro contralateral al afectado. En ratas que fueron tratadas con monosulfato de guanetidina, que depleciona las catecolaminas (efecto reserpínico) actuando sobre las fibras simpáticas post-ganglionares, se vio una menor severidad de las lesiones características del modelo de artritis usado<sup>31</sup>.

## Conclusión

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

El otro factor a tener en cuenta es el hecho de que las citokinas son “espadas de doble filo”, con respuestas *de tipo hormesis*: a niveles bajos de concentración y en etapas de desarrollo temprano actúan estimulando el trofismo, la diferenciación y el crecimiento mientras que en adultos y mayores, los altos niveles de concentración llegan a ejercer efectos opuestos (citotóxicos, degenerativos, etc).

Los tópicos trabajados en este escrito han sido diversos y generales. A manera de ejemplos, se han citado la relación del “stress y la inmunomodulación” y el “sistema nervioso y las enfermedades autoinmunes reumatológicas”. Para una lectura más pormenorizada de los temas tratados, recomendamos especialmente la bibliografía citada.

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

**Tabla 1.** Efectos inflamatorios de la sustancia P.

## Bibliografía

1. JD Levine, R Clark, M Devor, C Helms et al. Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984; 226:547-549.
2. WB Malarkey and BJ Zvara. IL 1 beta and other cytokines stimulate ACTH released from cultures pituitary cells of patients with Cushing's Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 69:196-199.
3. GD Marshall, SK Agarwal, C Lloyd, L Cohen et al. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain, Behavior and Immunity* 1998; 12:297-307.

4. DA Walsh, PI Mapp, J Wharton et al. Localisation and characterisation of substance P binding to human synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:313-317.
5. DL Felten, Felten SY et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: Structure and function. *Immunol Rev* 1987; 100:225.
6. IJ Elenkov, DA Papanicolaou, RL Wilder and GP Chrousos. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human IL 12 and IL 10 production: clinical implications. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1996; 108:374-381.
7. PF Barnes, S Lu, JS Abrams, E Wang et al. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infection and Immunity* 1993; 61:3482-3489.
8. L Romani, P Pucetti, A Mencacci et al. Neutralization of IL 10 up regulates nitric oxid production and protects susceptible mice from challenge with *Candida albicans*. *Journal of Immunology* 1994; 152:3514-3521.
9. R Glaser, J Rice, CE Speicher, JC Stout et al. Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatry Research* 16 1985;16:233-239.
10. Kielcolt-Laser, R Glaser, EC Strain et al. Modulation of cellular immunity in medical students. *Journal of Behavioral Medicine* 1986; 9:311-320.
11. R Glaser, J Rice, J Sheridan et al. Stress-related immunosuppression: health implications. *Brain, Behavior, and Immunity* 1987; 1:7-20.
12. R Glaser, JK Kielcolt-Glaser, R. Bonneau et al. Stress-induced modulation of the immuno response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine* 1992; 54:22-29.
13. R Glaser, GR Pearson, JF Jones. Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain, Behavior and Immunity* 1991; 5:219-232.
14. WB Malarker, DK Pearl, LM Demers et al. Influence of academic stress and season on 24-hour mean concentrations of ACTH, cortisol, and beta-endorphin. *Psychoneuroimmunology* 1995; 20:499-508.
15. RYaraee, Ebtakar M et al. Neuropeptides (SP and CGRP) augment pro-inflammatory cytokines production in HSV-infected macrophages. *Int. Immunopharmacol.* Dec 2003; 3(13-14):1883-1887.
16. DM Silberman, V Ayelli-Edgar, M Zorrilla-Zubilete, LM Zieher, AM Genaro. Impaired T-cell dependent humoral response and its relationship with T lymphocyte sensitivity to stress hormones in a chronic mild stress model of depression. *Brain, Behavior and Immunity*, Jan 2004:81-90.
17. V Ayelli Edgar, GA Cremaschi, L Sterin-Borda, AM Genaro. Altered expression of autonomic neurotransmitter receptors and proliferative responses in lymphocytes from a chronic stress model of depression: effects of fluoxetine. *Brain, Behavior and Immunity* 2002; 16:333-350.
18. JK Kiecolt-Glaser, R Glaser, C Dyer et al. Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosomatic Medicine* 1991; 53:345-362.
19. R Glaser, JK Kiecolt-Glaser. Chronic stress modulates the virus-specific immune response to latent herpes simplex virus type I. *Annals of Behavioral Medicine* 1997; 19:78-82.
20. M Hadjiconstantinou, L McGuire et al. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associates with chronic stress. *Journal of Neuroimmunology* 2001;116(1):102-106.
21. M Maes, E Bosmans, R De Jongh et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997; 9:853-858.
22. M Maes, C Song, A Lin et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* Apr 1998; 10:313-318.
23. D Zhou, A Kusnecov, M Shurin et al. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of HPA axis. *Endocrinology* Dec 1993; 133:2523-2530.
24. MA Mc Voy and SP Adler. Immunologic evidence for frequent age-related cytomegalovirus reactivation in seropositive immunocompetent individuals. *Journal of Infectious Diseases* 1989;160:1-10.
25. SM Devine and JR Wingard. Viral infections in severely immunocompromised cancer patients. *Support Care Cancer* 1994; 2:355-368.
26. R Glaser, JK Kielcolt-Glaser, R Bonneau et al. Stress-induced modulation of the immuno response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine* 1992; 54:22-29.
27. JK Kiecolt-Glaser, R Glaser, S Gravenstein et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93:3043-3047.
28. MA Agius, ME Checinski, DP Richman, E Chelmicka-Schorr. Sympathectomy enhances the severity of experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG). *J Neuroimmunol* 1987; 16:11-12.
29. FK Renold, ME Checinski, DB Magilavy, E Celmicka-Schorr. 6-Hydroxy-dopamine neonatal sympathectomy prolongs survival of MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 1988; 31:s38.
30. JD Levine, R Clark, M Devor, C Helms, MA Moskowitz, AI Basbaum. Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984; 226:547-549.
31. JD Levine, K Fye, P Heller, et al. Clinical response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 1986; 13:1040-1043.
32. E Chelmicka-Schorr, Checinski M et al. Chemical sympathectomy augments the severity of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1988; 17:347-350.
33. CC Chao, S Hu, WS Sheng and PK Peterson. Tumor necrosis factor-alpha production by human fetal microglial cells: regulation by other cytokines. *Dev. Neurosci.* 1995; 17:97-105 (abstract).
34. JE Merrill, LJ Ignarro, MP Sherman, J Melinek et al. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J. Immunol.* 1993; 151:2132-2141.
35. B-G Xiao and H Link. Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2-cell responses and neuropathologies? *Trends Immunol. Today* 1999; 20:477-479.
36. LY Oh and VW Yong. Astrocytes promote process outgrowth by adult human oligodendrocytes in vitro through interaction

- between bFGF and astrocyte extracellular matrix. *Glia* 1996; 17:237-253 (abstract).
37. AL Ford, E Foulcher, FA Lemckert and JD Sedgwick. Microglia induce CD4 T lymphocyte final effector function and death. *Exp. Med.* 1996; 184:1737-1745.
  38. K Miles, E Chemicka-Schorr, S Atweh, G Otten, BGW Arnason. Sympathetic ablation alters Lymphocyte membrane properties. *J Immunol* 1985; 135:797-801.
  39. Y Zoukos, Leonard JP, T Thomaides, AJ Thompson, ML Cuzner. Beta adrenergic receptor density and function of peripheral blood mononuclear cells are increased in multiple sclerosis. A regulatory role for cortisol and interleukin-1. *Ann Neurol* 1992; 31:657-662.
  40. JW Karaszewski, AT Reder, B Anlar, BGW Arnason. Increased high affinity beta adrenergic receptor densities and cyclic AMP responses of CD8 cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1993; 43:1-8.
  41. Y Zoukos, D Kidd, MN Woodroffe, BE Kendall, AJ Thompson, ML Cuzner. Increased expression of high affinity IL-2 receptors and beta adrenoreceptors in peripheral blood mononuclear cells is associated with clinical and MRI activity in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117:307-315.
  42. SG Adams, PM Dammers et al. Stress, depression and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *J Behav Med* Oct 1994; 17(5):459-477.
  43. CR Pawlak, R Jacobs et al. Patients with systemic lupus erythematosus differ from healthy controls in their immunological response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun* Dec 1999; 13(4):287-302.
  44. SC Miller, SD Rapier et al. Effects of psychological stress on joint inflammation and adrenal function during induction of arthritis in the Lewis rat. *Neuroimmunomod.* Nov-Dec 1995; 2(6):329-338 (abstract).
  45. J Seres, M Stancikova et al. Effects of chronic food restriction stress and chronic psychological stress in the development of adjuvant arthritis in male long evans rats. *Ann N Y Acad Sci* Jun 2002; 966:315-319.
  46. JE Aikens, JL Wallander et al. A nomothetic-idiographic study of daily psychological stress and blood glucose in women with type I diabetes mellitus. *J Behav Med* Dec 1994; 17(6): 535-548.
  47. HE Chuluyán et al. The role of cyclo-oxygenase and lipoxigenase in the interleukin-1 induced activation of the HPA axis. *Life Sci* 1992; 51(3):219-225.