

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **49**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2002**

Artículo:

Conecciones neuroendocrinoinmunológicas

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Conexiones neuroendocrinoinmunológicas

Palabras clave: Hormonas, citocinas, neuropeptidos, neuroendocrino, inmune, sistema nervioso.

Key words: Hormones, cytokines, neuropeptides, neuroendocrine, immune, nervous system.

Recibido: 09/01/2002

Aceptado: 06/03/2002

Alexander Batista Duharte*

* Laboratorio de Inmunotoxicología. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED). Universidad Médica de Santiago de Cuba.

Correspondencia

Dr. Alexander Batista Duharte.

Laboratorio de Inmunotoxicología.

Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED).

Autopista Nacional km 1 ½ Santiago de Cuba 90 400.

Cuba. Apdo. Postal: 4033.

Teléfono: (53) (226) 64 3796 Fax: (53) (226) 64 3838

E-mail: a.batista@toxi.scu.sld.cu

Resumen

Neuroendocrinoinmunología constituye un nuevo campo de investigación con un desarrollo acelerado, que cada vez gana más el interés entre grupos de investigación y médicos debido a que se ha ido descubriendo un número apreciable de fenómenos moleculares que sirven de base para explicar múltiples estados fisiológicos y patológicos cuyos mecanismos eran desconocidos, por lo que se dificultaba trazar estrategias novedosas con fines diagnósticos y terapéuticos. La descripción de las interacciones entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune ha permitido comprender mejor los efectos orgánicos inducidos por el estrés,¹⁻⁵ los eventos fisiológicos y patológicos que ocurren en el tracto digestivo,^{6,7} la fisiopatología de la respuesta de fase aguda^{8,9} y la patogenia de múltiples enfermedades neurológicas,¹⁰⁻¹² entre otras entidades. El objetivo de este trabajo es informar sobre el conocimiento actual de algunas de las principales vías de integración entre estos tres importantes sistemas y discutir las nuevas tendencias hacia donde se dirigen las investigaciones en este campo.

Summary

Neuroendocrinoinmunology constitutes a new research field with a quick development that everytime wins more the interest between investigation groups and doctors because has been discovered an appreciable number of molecular phenomenon that they serve as base to explain multiple physiologic and pathological states whose mechanisms were ignored, for what was hindered to trace novel strategies for diagnoses and therapeutic goals. The description of the interactions among the nervous, endocrine and immune systems has allowed to understand the organic effects induced by the stress, physiologic and pathological events in the digestive tract, the physiopathology of the acute phase reactions, mechanism of multiple neurological illnesses, among other entities. The objective of this work is update some of the main integration ways between these three important systems and to discuss the new tendencies toward where go the investigations in this field.

85

Interacción neuroendocrinoinmunológica

Entre los avances más importantes logrados en los últimos años en el área de la neuroendocri-

noinmunología está la descripción de los eventos moleculares que determinan la comunicación y la integración funcional entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune,¹³ con la demostración de que las células del sistema inmune son capaces de pro-

ducir hormonas y neuropéptidos, mientras que las glándulas endocrinas, así como las neuronas, los astrocitos, los oligodendrocitos y las microglías producen y portan receptores de citocinas, las cuales juegan un papel primordial en la respuesta inmune, pero que también participan en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos.^{14,15} La figura 1 resume los elementos fundamentales que forman el eje inmunoneuroendocrino.¹³ No nos detendremos en las interacciones ya conocidas y descritas hace muchos años entre los sistemas nervioso y endocrino. Los aspectos más novedosos están en la vinculación de éstos con los diferentes componentes celulares y moleculares del sistema inmune (figura 1).

Un detalle anatomofuncional de gran significación lo constituye la inervación directa noradrenérgica y peptidérgica que presentan todos los órganos linfoides.^{16,17} Los neuropéptidos liberados por la inervación peptidérgica tienen una influencia

inmunosupresora, la cual no está acompañada necesariamente de decremento celular. Por otro lado, la denervación puede estar acompañada de un incremento en la reactividad inmune con hiperplasia del tejido linfoide.¹⁸

La influencia de los glucocorticoides sobre el sistema inmune ha sido estudiada ampliamente y ahora se sabe que estas hormonas no son siempre inmunosupresoras, sino que, en determinadas circunstancias, pueden estimular la respuesta inmune;¹⁹ sin embargo, los efectos inmunosupresores son los que se han descrito ampliamente. Uno de los órganos inmunológicos en los que más se ha estudiado el efecto de los glucocorticoides es el timo, en particular la corteza, donde existe una abundante expresión de receptores citosólicos de hormonas glucocorticoides en los linfocitos corticales que determinan la inducción temprana de apoptosis en estas células con la consecuente disminución celular e inmunosupresión.^{20,21} Otros efectos importantes

86

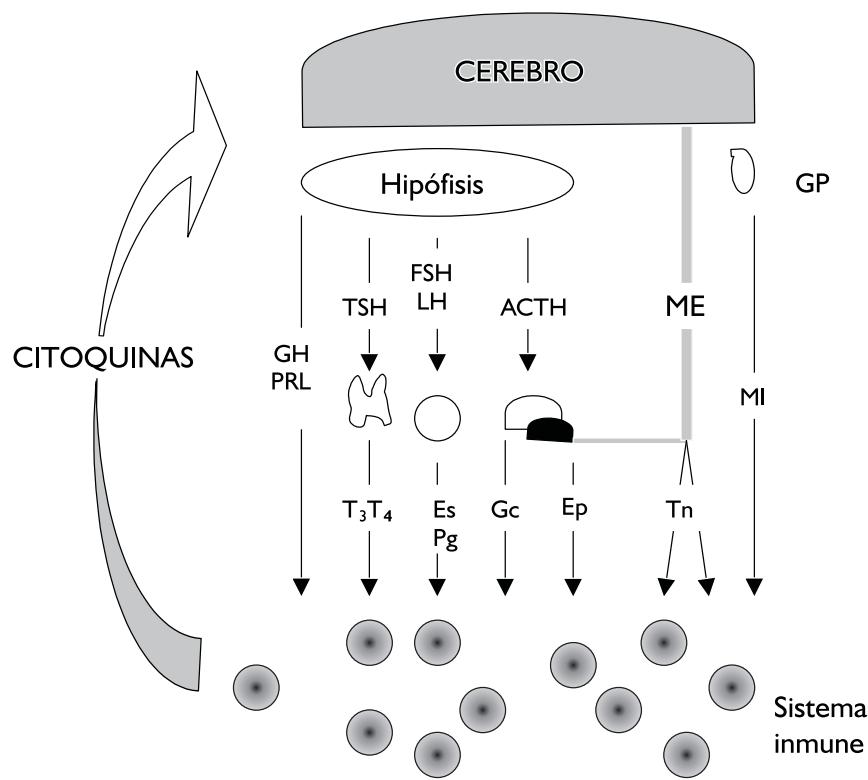


Figura 1. Representación esquemática y resumida de la interacción bidireccional entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Abreviaturas: GH = Hormona del crecimiento, PRL = Prolactina, TSH = Hormona estimulante de tiroides, FSH = Hormona foliculoestimulante, LH = Hormona luteinizante, ACTH = Hormona adrenocorticotrópica, T_3 = Triyodotironina, T_4 = Tiroxina, Gc = Glucocorticoides, Ep = Epinefrina, ME = Médula espinal, Tn = Terminaciones nerviosas, GP = Glándula pineal, MI = Melatonina.

de los glucocorticoides sobre el sistema inmune se describen en el *cuadro I*.

La demostración de la producción intratímica de hormonas glucocorticoides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH), evidencian un efecto paracrino que tiene una influencia determinante en la timopoyesis y los mecanismos de selección positiva y negativa de linfocitos T,¹³ lo que ha abierto nuevas líneas de investigación encaminadas a desentrañar estos mecanismos y buscar posibilidades de manejo terapéutico de determinadas enfermedades.

Al igual que para los glucocorticoides, se ha descrito la existencia de receptores de catecolaminas y péptidos opioides (como beta endorfinas y encefalinas) en células linfoides, los cuales, en conjunto, pueden determinar los cambios inmunológicos que se producen después de la exposición a factores estresantes tanto de forma aguda como crónica.^{22,23}

El efecto de los neuropéptidos sobre el sistema inmune ha sido también estudiado. Los neuropéptidos están entre los componentes que enlazan el sistema nervioso con el sistema inmune; éstos son mediadores inflamatorios liberados por las neuronas en respuesta a daños locales tisulares. Este grupo de mediadores incluye la sustancia P (SP), el péptido vasoactivo intestinal (PVI), la somatostatina y péptidos relacionados con el gen

de la calcitonina.²⁴ Aunque numerosas actividades inmunomoduladoras de los neuropéptidos han sido descritas, la determinación de su verdadero papel fisiológico está bajo intensa investigación.

Receptores específicos para neurotransmisores, tales como la SP, el PVI y la somatostatina, han sido identificados en múltiples poblaciones celulares inmunes⁶ y ya se evalúa la manipulación de estos mediadores para el tratamiento de enfermedades, como es el caso del uso de antagonistas de SP para la inhibición de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana en fagocitos mononucleares humanos.²⁵

Una de las interacciones más estudiadas es el efecto de la SP en los mastocitos, en la inducción de la degranulación que lleva a la liberación de mediadores inflamatorios como 5 HT, histamina, factor activador de plaquetas, eicosanoides y citocinas. La SP actúa sobre la membrana que contiene lípidos aniónicos, los cuales dirigen sus extremos carboxiloterminales hacia el compartimiento hidrofóbico, con la activación de proteínas G que inducen la liberación de histamina, un mecanismo en el que no parece intervenir un receptor específico para la SP.⁶ Entre las múltiples acciones atribuidas al PVI, una de las más interesantes es su participación en el cambio de clase hacia IgA en linfocitos pre B humanos y el que también estimula su síntesis en linfocitos B no activados, pero que ya cuentan con IgA en su membrana.²⁶

87

En relación con la prolactina (PRL), los linfocitos de sangre periférica, del bazo y los timocitos pueden producir PRL y expresar su receptor en la superficie celular; también ha sido demostrada una relación causa-efecto entre la activación celular T y el incremento de la densidad de receptores de PRL, lo cual ha permitido diseñar investigaciones dirigidas a la modulación de la activación linfocitaria T, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra estos receptores. De igual modo, ha sido demostrado, tanto en humanos como en roedores, un estado de hiperprolactinemia relacionado con el lupus eritematoso sistémico (LES) que, al ser utili-

Cuadro I. Efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema inmune.

- Producen lisis selectiva de timocitos inmaduros por activación de nucleasas endógenas que clivan el ADN.
- Promueven la muerte de linfocitos periféricos e inhiben su activación a través del factor NF- κ B.
- Bloqueo de la transcripción de genes de citocinas (IL-1, IL-6, TNF, IFN, IL-12) y de su secreción.
- Disminución de la respuesta inflamatoria a través de la inducción de la síntesis de lipocortinas.
- Desmarginación de los neutrófilos.
- Disminución de la quimiotaxis celular.

zado un inhibidor de la síntesis de PRL (bromocriptina), tuvo resultados favorables en relación con los parámetros biológicos y la longevidad cuando se utilizó en el modelo murino LES (NZB x NZW) F1, lo cual abre la posibilidad de evaluar opciones terapéuticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico basado en la modulación de la producción de PRL.^{13,27} La PRL incrementa la respuesta inflamatoria y antitumoral *in vitro* y así exhibe un efecto pro Th1; aunque paradójicamente existen niveles elevados de esta hormona durante el embarazo, en un contexto donde predomina, como se discutirá más adelante, el patrón Th2, lo cual puede ser debido a que durante este estado existen otros cambios importantes en la concentración de diferentes hormonas cuyo balance final puede ser el de un predominio Th2 en la mujer gestante, lo que no contradice que separadamente PRL tenga efectos positivos en el balance hacia el patrón Th1, lo cual ha permitido que sea considerada esta hormona como un potencial agente para ser utilizada en pacientes con cáncer, así como para el tratamiento de inmunodeficiencias.²⁷

Las hormonas esteroideas o el balance entre andrógenos y estrógenos repercute en el estado de los órganos linfoides con un particular efecto sobre el timo. Durante las primeras etapas del embarazo, el peso del timo se incrementa; seguido más tarde de una evidente involución a expensas de una disminución de los timocitos corticales, pero retorna a la normalidad luego de la terminación del embarazo.^{28,29} Otras evidencias interesantes de estos efectos resultan de los reportes del incremento del peso del timo después de la castración o de la aplicación de análogos de la hormona luteinizante LH.^{30,31}

Durante el embarazo, las respuestas Th1 están frecuentemente disminuidas y esta inhibición puede ser debida, al menos en parte, a los efectos directos de la progesterona y los estrógenos.³² En experimentos *in vitro* ha sido demostrado que la progesterona induce desviación del perfil de citocinas hacia Th2 e incluso puede inducir ex-

presión transitoria de los genes de interleucina 4 (IL-4) en clones linfocitarios predeterminados en el perfil Th1.³³ Aunque se tienen múltiples evidencias de los efectos de las hormonas sexuales en el control de la respuesta inmune, aún se necesitan más investigaciones para continuar precisando los mecanismos por los cuales actúan.

Varios estudios han sido realizados y demuestran el papel inmunoestimulante de la melatonina, hormona secretada por la glándula pineal, en los que se ha evidenciado una estimulación significativa de la proliferación linfocitaria y decremento en la producción de la citocina inmunosupresora interleucina 10 (IL-10) en estudios *in vitro*.³⁴ Por otra parte, ha sido reportado que la glándula pineal juega un papel en los cambios circadianos de la respuesta inmune, lo cual ha sido atribuido al efecto inmunomodulador de la melatonina.³⁵

Citocinas y sistema nervioso central

Las citocinas son proteínas pleiotrópicas multifuncionales que participan protagónicamente en los fenómenos de comunicación y activación celular, existiendo dos patrones bien definidos desde el punto de vista funcional y mutuamente excluyentes: el patrón Th1 constituido por las citocinas, interleucina 2 (IL-2), interleucina 12 (IL-12), interferón gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral beta (TNF β), denominadas en su conjunto citocinas proinflamatorias; y el patrón Th2, caracterizado por las interleucinas: IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, también llamadas citocinas antiinflamatorias, lo cual está en relación con el balance final de sus efectos sobre el sistema inmune.^{36,37}

Las citocinas ejercen un efecto significativo sobre el sistema nervioso central (SNC), lo que demuestra que las interacciones neuroendocrinoimmunológicas son bidireccionales. Las citocinas que interactúan directamente con el SNC tienen dos orígenes posibles:¹⁵

1. Citocinas que se originan en el sistema inmune periférico y cruzan la barrera hematoencefálica.
2. Citocinas que son producidas por las células neuronales dentro del SNC.

La presencia de citocinas proinflamatorias en el SNC fue descrita inicialmente por Breder en el año 1988³⁸ y por Plata Salaman³⁹ en animales expuestos a infecciones o a lesiones no infecciosas en el cerebro. Esto hizo pensar que la presencia de citocinas en el SNC sólo era dependiente de la existencia de alteraciones patológicas; sin embargo, en la actualidad existen amplias evidencias de la expresión constitutiva de citocinas pertenecientes a ambos patrones Th1 y Th2, así como sus receptores funcionalmente activos en el cerebro en condiciones fisiológicas.¹⁵

Como fue referido antes, las citocinas pueden cruzar la barrera hematoencefálica luego de una hiperproducción como consecuencia de una potente estimulación del sistema inmune, por ejemplo por una infección importante por gérmenes gram negativos. Los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos constituyen un fuerte estímulo para la síntesis de TNF α en células perivasculares, células menígeas y neuronas en diferentes regiones cerebrales. De igual modo, se genera una cascada de citocinas que se caracteriza por la producción de IL-1 y luego de IL-6. El efecto combinado de estas moléculas en el SNC resulta en somnolencia, letargo, fiebre y anorexia, lo cual caracteriza el cuadro clínico de las sepsis generalizadas o graves.^{40,41} En relación con la fiebre en particular, se ha reportado que IL-1 y TNF α , tanto periféricos como cerebrales, están involucrados directamente en la respuesta pirogénica a la inflamación; mientras que en periferia estas citocinas inducen la producción de IL-6, el principal pirógeno endógeno, el cual actúa sobre el hipotálamo anterior por una vía dependiente de prostaglandinas cuyo mecanismo exacto aún se desconoce¹⁵ (figura 2).

Una de las reacciones adversas más frecuentes de las vacunas es la fiebre postvacunal, la cual no

es más que un reflejo de la activación del sistema inmune por los elementos que constituyen las vacunas, en especial los adyuvantes,⁴² con la liberación de citocinas pirógenas que tienen, como ya se explicó, una acción directa sobre el centro termoregulador del hipotálamo anterior.

La expresión constitutiva de genes codificantes de una amplia variedad de citocinas y sus receptores indica que éstas pueden jugar un papel importante en funciones normales del cerebro. Existen evidencias del papel de IL-1 en la modulación de las funciones neurológicas durante el sueño, la ovulación, el ejercicio y la alimentación. Otras interacciones importantes se han reportado entre el TNF α y el control del nivel de tejido adiposo en el cuerpo a través de la modulación del apetito, el papel de varias citocinas en el proceso de aprendizaje y memoria, así como en respuestas autonómicas diversas, supervivencia neuronal y neurodegeneración.¹⁵

Conclusiones

89

Cada año se descubren nuevas conexiones entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso que abren nuevas perspectivas en la interpretación de fenómenos fisiológicos cuyos mecanismos han sido hasta hoy desconocidos, así como la fisiopatología de múltiples enfermedades como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos neurológicos diversos, entre otras. Otro campo de gran interés es la integración de todos estos mecanismos con la psiquis, por lo que algunos autores amplían la denominación de esta disciplina llamándole psiconeuroendocrinoinmunología.

Aunque todavía queda mucho por saber, ya se puede percibir que se ha avanzado un trecho de un, tal vez, muy largo camino. La identificación de los efectos particulares de más de 20 citocinas en el SNC y la identificación de sus receptores en diferentes regiones del encéfalo, la demostración de que el sistema inmune tiene capacidad para producir hormonas y neuropéptidos, el descubrimien-

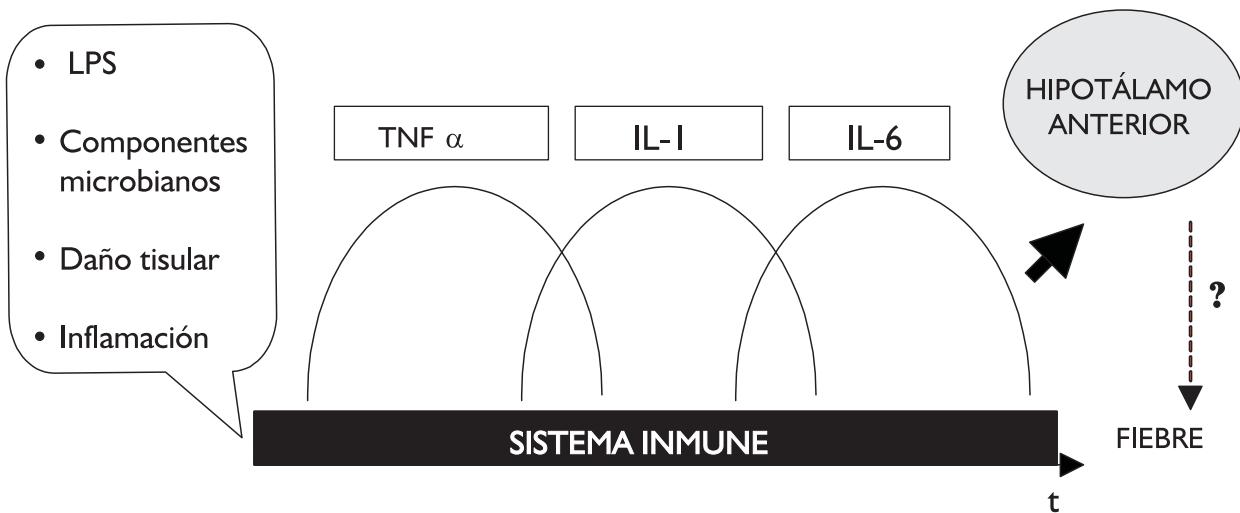


Figura 2. Mecanismo simplificado de la patogénesis de la fiebre. Un ejemplo clásico de interacción neuroinmunológica.

to de que las interacciones entre estos sistemas es bidireccional, entre otros logros, constituyen una base importante para proseguir las investigaciones; para la búsqueda de opciones terapéuticas contra enfermedades en las que participan, directa o indirectamente, estos importantes sistemas de integración, utilizando drogas que modulen aquellas vías involucradas en la aparición o exacerbación de estas dolencias.

90

Referencias

1. Solomon GF. Emotions, stress, the nervous system and immunity. *Ann New York Acad Sci* 1969; 164: 335-343.
2. Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 561-602.
3. Pruett SB, Collier S, Wu WS, Fan R. Quantitative relationship between the suppression of selected immunological parameters and the area under the corticosterone concentration vs time curve in B6C3 F1 mice subjected to exogenous corticosterone or to restraint stress. *Toxicol Sci* 1999; 49: 272-280.
4. Redwine LS, Altermus M, Leong VM, Carter CS. Lymphocyte responses to stress in postpartum women: Relationship to vagal tone. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 241-251.
5. Pruett SB. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. *Int Immunopharmacol* 2001; 1 (3): 507-520.
6. Theodorou V, Floramonti S, Bueno L. Integrative neuroimmunology of the digestive tract. *Vet Res* 1996; 27: 427-442.
7. Ottawa CA. Neuroimmunomodulation in the intestinal mucosa. *Gastroenterol Clin N Am* 1991; 20: 511-529.
8. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-88.
9. Sternberg EM. Neuroendocrine factors in susceptibility to inflammatory disease: Focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Res* 1995; 43: 159-161.
10. O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J Clin Immunol* 2001; 21 (2): 81-92.
11. Baraczka K, Nekam K, Pozsonyi T, Jakab L, Szegoth M, Sesztak M. Concentration of soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1 and sL-Selectin) in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus with central nervous involvement. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9 (1): 49-54.
12. Huang YM, Stoyanova N, Jin YP, Teleshova N, Hussien Y, Xiao BG, Fredrikson S, Link H. Altered phenotype and function of blood dendritic cells in multiple sclerosis are modulated by IFN-beta and IL-10. *Clin Exp Immunol* 2001; 124 (2): 306-314.
13. Savino W, Dardenne M. Immune-neuroendocrine interactions. *Immunol Today* 1995; 16 (5): 318-322.
14. Turrin NP, Plata Salaman CR. Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull* 2000; 51: 3-9.
15. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001; 54 (4): 329-338.
16. Bullock K. The innervation of immune system tissues and organs. In: Cotman CW, Brinton RE, Galaborda A, Mc Ewen B, Schneider DM (eds). *The neuro-immune-endocrine connection*. New York: Raven Press, 1987: 33.
17. Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowka JA, Livnat S. Noradrenergic sympathetic neural interaction with the immune system: Structure and function. *Immunol Rev* 1987; 100: 225-231.
18. Schuurman HJ, Kuper FC, Vos JG. Histopathology of the immune system as a tool to assess immunotoxicity. *Toxicology* 1994; 86: 187-192.
19. Wilckens T, De Rijk R. Glucocorticoids and the immune function unknown dimensions and the new frontiers. *Immunol Today* 1997; 18 (9): 418-424.
20. Mc Conkey DJ, Nocotera P, Hartzell P, Bellomo G, Wyllie AH, Orrenius S. Glucocorticosteroids activate a suicide process in

thymocytes through an elevation of cytosolic Ca²⁺ concentrations. *Arch Biochem Biophys* 1989; 269: 365-370.

- 21. Schuurman HJ, Kuper F. Pathology of the thymus. Changes induced by xenobiotics and the gene targeting. *APMIS* 1995; 103: 481-500.
- 22. Fahey JL. Environmental exposures: psychological stress. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 92-94.
- 23. Pruet SB, Fan R, Myers P, Wu WS, Collier S. Quantitative analysis of the neuroendocrine-immune axis: linear modeling of the effects of exogenous corticosterone and restraint stress on lymphocyte subpopulations in the spleen and the thymus in female B6C3F1 mice. *Brain Behavior Immunity* 2000; 14: 270-287.
- 24. Lai JP, Ho WZ, Zhan GX, Yi Y, Collman RG, Douglas SD. Substance P antagonist (CP-96,345) inhibits HIV-1 replication in human mononuclear phagocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (7): 3970-3975.
- 25. Hanesch U. Neuropeptides in dural fine sensory nerve endings: involvement in neurogenic inflammation? *Prog Brain Res* 1996; 113: 299-317.
- 26. Kimata H, Fujimoto M. Vasoactive intestinal peptide specifically induces human IgA1 and IgA2. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2262-2265.
- 27. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G. Prolactin in autoimmunity and antitumor defense. *J Neuroimmunol* 2000; 109 (1): 47-55.
- 28. Clarke AG. Immunological studies on pregnancy in the mouse In: Crighton DB (ed). *Immunological aspects of reproduction in mammals*. London: Butterworths, 1984.
- 29. Clarke AG, Kendall MD. Histological changes in the thymus during mouse pregnancy. *Thymus* 1989; 14: 65-68.
- 30. Kendall MD, Fitzpatrick FTA, Greenstein BD, Khoylou F, Safieh B, Hamblin A. Reversal of ageing changes in the thymus of rats by chemical or surgical castration. *Cell Tissue Res* 1990; 261: 555-560.
- 31. Greenstein BD, Fitzpatrick FTA, Kendall MD, Wheeler MJ. Regeneration of the thymus in old male rats treated with a stable analogue of LHRH. *J Endocrinol* 1987; 112: 345-351.
- 32. Wegmann TG, Lin H, Guibert LJ, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-356.
- 33. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-131.
- 34. Kuhlwein E, Irwin M. Melatonin modulation of lymphocyte proliferation and Th1/Th2 cytokine expression. *J Neuroimmunol* 2000; 117 (1-2): 51-57.
- 35. Cardinalli DP, Cutrera RA, Bonacho MG, Esquivino AI. Effect of pinealectomy, superior cervical ganglionectomy, or melatonin treatment on 24-hour rhythms in ornithine decarboxylase and tyrosine hydroxylase activities of rat spleen. *J Pineal Res* 1997; 22 (4): 210-220.
- 36. Mosmann T, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
- 37. Romagnani S. Understanding the role of Th1/Th2 cells in infections. *T Microbiol* 1996; 4 (12): 470-473.
- 38. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 1988; 240: 321-324.
- 39. Plata Salaman CR, Oomura Y, Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct actino in the central nervous system. *Brain Res* 1988; 448: 106-114.
- 40. Luheshi G, Rothwell N. Cytokines and fever. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 301-307.
- 41. Dunn AJ, Swiergiel AH. The role of cytokines in infection-related behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 577-585.
- 42. Schijns VE. Induction and direction of immune responses by vaccine adjuvants. *Crit Rev Immunol* 2001; 21: 75-85.