

“NEUROPEPTIDOS, ESTRES Y ALERGIA”

Angel Alonso

Resúmen : Se exponen datos que vinculan la participación de distintos neuropéptidos en el estrés y en las enfermedades alérgicas, lo que posibilita la realización de experimentos farmacológicos y no farmacológicos para modular o bloquear los signos y síntomas ocasionados.

Summary : Numerous findings related to neuropeptides , stress and allergic conditions are exposed. These data are important to develop pharmacological and no pharmacological experiences both in animals and in humans to alleviate the clinical sufferings.

INTRODUCCION.

En el último lustro, la EAACI (European Academy of Allergy & Clinical Immunology), analizó la nomenclatura de la fenomenología alérgica distinguiendo la **alergia-atópica** (IgE-dependiente o hipersensibilidad del tipo I de Gell & Coombs) y la **alergia-no atópica** no vinculada con una inmunoglobulina en particular ni tampoco con un mecanismo biomolecular o celular puntualmente descrito y relacionado con una serie de hallazgos inflamatorios que producen el cuadro clínico del paciente. Por ello, pareció de interés reconsiderar todos los factores que están involucrados en el paciente atópico y en el no-atópico más allá de los clásicamente aceptados. ⁽¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁾.

Numerosa información documentó las conexiones **neuroinmunes**. Esta intercomunicación bidireccional (“daily cross-talk”) se desarrolla por las hormonas , las señales paracrinas y el contacto directo entre las fibras nerviosas y las células inmunes. ⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾.

Las pruebas de esta neurotransmisión provienen de los estudios de la inervación postganglionar noradrenérgica (NA) de los órganos linfáticos secundarios. Se demostró : 1): la presencia de fibras nerviosas de NA en órganos linfáticos primarios y secundarios; 2): la liberación de norepinefrina (NE) para la interacción con los adrenoceptores en las células blanco; 3): adrenoceptores en LB, LT, macrófagos y granulocitos, y, 4): el papel de la NE modulando las respuestas inmunes. ⁽¹²⁻¹³⁾. También, los neuropéptidos inducen cambios en las funciones inmunes y la inervación peptidérgica de los órganos linfáticos fue demostrada. Receptores para el VIP (péptido intestinal vasoactivo) se detectaron en los monocitos y LT humanos y en los LB y LT murinos. En todos una protein-kinasa dependiente del AMPc resultó activada.

El **VIP** (28 aminoácidos) es un miembro de la familia del liberador hormonal de la secretina-glucagón-corticotrofina con localización en el sistema nervioso central, periférico y entérico. Las terminaciones que lo liberan están presentes en tejidos de los mamíferos y en contacto con células neuronales, epiteliales, endocrinas, vasculares, musculares e inmunes lo que sugiere un papel trascendente en la fisiopatología de los sistemas neuroendocrinos e inmune. El gene humano para el prepro-VIP que se codifica como precursor para el **VIP** y para el **PHM** o el péptido de 27-amino-histidina-metionina consiste en 9000 pares de bases distribuidas en 7 exones del cromosoma 6p21→6qter y es sometido a regulación transcripcional por el AMPc. Inhibe la proliferación mitogénica de los LT, la actividad de las NKC (células asesinas naturales), modifica la síntesis de anticuerpos e influye sobre la migración de los LT al

GALT o tejido linfoideo asociado al intestino y a los ganglios linfáticos mesentéricos. Juega un papel en la vasodilatación que acompaña a los procesos inflamatorios, especialmente los del tipo I de Gell & Coombs. (14-15-16-17-18-19).

Los receptores para la **substancia P (SP)** se detectaron en linfocitos murinos y humanos, en los mastocitos de la rata y en los macrófagos de los cobayos. La **SP** activa los mecanismos del fosfatidil-inositol, de la proteína-kinasa-C y de la movilización del calcio. Los receptores de los LT para la **SP** son diferentes de aquellos de los mastocitos por su porción carboxilo-terminal mientras que la porción aminoácido-terminal es la necesaria para activar a los receptores mastocitarios. La **SP** estimula la mitogénesis de los LT y la liberación de los mediadores químicos de los mastocitos y basófilos aumentando la vasodilatación local que se previene por la **neurotensina (NT)** y la **somatostatina (SOM)**. Los receptores de ésta se detectaron en los monocitos, LT, LB y basófilos humanos. La **SOM** inhibe la proliferación mitogénica de los LT humanos y de los esplenocitos de la rata, la quimiotaxis de los granulocitos y monocitos, la fagocitosis de los neutrófilos y la liberación de histamina y de los leucotrienos desde los mastocitos y los basófilos.

Los receptores para los **neuropéptidos-opioides (NPO)** se dividen en 2 clases, según se unan a la morfina y a la naloxona (μ y δ) y aquellos que no lo hacen -llamados atípicos- (α , β y γ). Los primeros se hallan en los granulocitos, monocitos y plaquetas humanas mientras que los atípicos se detectan en los linfocitos humanos y en las células del timoma. El AMPc unido al receptor para opioides es dependiente de cada péptido específico y del tipo de receptor celular. Los **NPO** alteran la producción de anticuerpos, la mitogénesis de LT, la expresión de los receptores CD21 y CD25, la producción de IFN- γ , la citotoxicidad de los LTCD8+ y las funciones fagocíticas. (20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30).

HISTOFISIOLOGIA DE LA INERVACION DE LOS ORGANOS LINFOIDEOS.

Por inmunohistoquímica se reveló la presencia de **NPO** en los órganos linfáticos primarios y secundarios. La **SP**, el **VIP**, el **neuropéptido Y (NPY)**, la **SOM**, las **encefalinas (ENK)**, las **endorfinas (END)**, la **colecistoquinina (CCK)**, la **vasopresina**, el **péptido relacionado con el gene de la calcitonina (CGRP)** y el **polipéptido pancreático** se destacan entre los hallazgos. Al igual que la inervación simpática, fibras peptidérgicas están presentes a lo largo de la vascularización de los parénquimas. El **factor de crecimiento neural (NGF)** está distribuido en el sistema nervioso central y periférico y actúa en el desarrollo y el mantenimiento de las neuronas sensoriales y simpáticas y de las neuronas colinérgicas de los núcleos basales. Las respuestas neuronales al **NGF** se inician a través de la interacción con su receptor específico de membrana (**NGFR**). Es una citoquina inmuno-estimuladora que incrementa a otros factores autocrinos y paracrinos. Sus valores están elevados en la inflamación aguda y crónica y de respuesta inmune activa. Un papel para el **NGF** en las interacciones psicoinmunes se ha detectado en los eventos estresantes donde sus valores se incrementan en la sangre y en los tejidos con desgranulación mastocitaria masiva. (31-32-33-34-35-36-37-38-39-40).

Timo y médula ósea: el primero es el más estudiado dado que la médula ósea presenta dificultades para identificar con precisión el o los péptidos activos in situ por métodos

inmunocitoquímicos aunque aquellos estén vinculados estrechamente con los vasos sanguíneos. En el timo humano, fibras nerviosas liberadoras de **TH (tirosina hidroxilasa)**, **DBH (dopamina β-hidroxilasa)**, **NPY**, **SP**, **neuroquininas A y B**, **CGRP**, **VIP** y **NA** fueron halladas siendo la última la más abundante. El **NPY** se localiza junto a las fibras de **NE** que entran al timo por la cápsula o con las arteriolas superficiales. Las fibras de **SP**, **CGRP** y de **VIP** se ubican cerca de los mastocitos. (41-42-43-44-45).

Bazo. El **NPY**, la **met-ENK**, la **CCK**, la **neurotensin (NT)**, la **SP** y el **VIP** se ubican a lo largo de la arteria central de la pulpa blanca y de sus pequeñas arteriolas. Fibras con la **TH** y el **NPY** se distribuyen por la cápsula, sus trabéculas y venas tanto de la pulpa blanca como de la roja. (46-47-48-49-50).

Ganglios linfáticos. Fibras nerviosas de **NPY**, **VIP**, **SP**, **CGRP**, **dinorfina A** y **CCK** se hallaron en varias especies de mamíferos. En los humanos, el **NPY** y el **VIP** se relacionan con los vasos mientras que la **SP** y el **CGRP** se hallan en el hilio, la cápsula, la unión córticomédular y las regiones interfoliculares en contacto con los linfocitos. (51-52-53).

GALT. La presencia de **SP**, **SOM**, **VIP** y **CGRP** está documentada aunque en el **BALT** es más dudosa, pero no descartada considerando el papel de la **SP** en la infección por el virus respiratorio sincicial. La **SP** y el **CGRP** están relacionados con los mastocitos en la mucosa yeyunal. (54-55-56-57-58-59-60).

MECANISMOS.

La presencia de transmisores colocalizados en una misma terminal nerviosa y la liberación de neurotransmisores en un microambiente donde citoquinas y hormonas están presentes permiten la interacción entre ellos en un “diálogo” con respecto a los diversos receptores celulares.

Los mecanismos podrían ser :

- 1): unión físicoquímica de 2 neurotransmisores;
- 2): competición por el mismo sitio de unión como se vio para la **SP** y la **NT** en la inflamación local;
- 3): la unión de un neurotransmisor a su receptor específico alterando las señales generadas por la unión de otro neurotransmisor;
- 4): verdaderos efectos neuromoduladores (**CGRP** y **NPY** pueden ejercer sus efectos sobre **SP** y **NE** respectivamente), y,
- 5): la modulación presináptica de la liberación de un neurotransmisor por otro neurotransmisor.

Se asume que la influencia de los neuropéptidos sobre las células inflamatorias in vivo sería progresiva, simple o única en un principio, y luego compleja o en combinación. El **NPY** está involucrado en el estrés como un “ansiolítico” neuromodulador y como un nervio simpático y un vasoconstrictor derivado de las plaquetas. Se comporta como mitógeno vascular por la vía de los receptores **Y1/Y5** y es angiogénico por la vía **Y2/Y5** con hipertrofia de la media y neoformación de la íntima. El **NPY** exógeno (dipeptidil peptidasa IV = **DPPIV** que es un agonista selectivo de los

Y2/Y5) y el estrés crónico incrementan estos efectos y ocluyen vasos con lesiones similares ateroscleróticas con trombos y macrófagos cargados de lípidos. ⁽⁶¹⁻⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶⁾.

Los antagonistas de Y1 bloquean el estrés inducido por la vasoconstricción y las oclusiones post-angioplastia y pueden ser terapéuticos en el angor pectoris y en las reestenosis ateroscleróticas. Además, la isquemia tisular activa a las neuronas y a la angiogénesis y arteriogénesis.

Los agonistas del NPY-Y2-DPPIV son útiles para la revascularización isquémica y la cicatrización de las heridas mientras que los antagonistas son benéficos en las retinopatías, tumores y obesidad. El estrés está subvalorado en estas condiciones clínicas como un factor de riesgo y los fármacos que se basen en las acciones del NPY pueden ofrecer interesantes adelantos. ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾.

PAPEL DEL VIP EN LA INMUNIDAD Y EN LA HIPERSENSIBILIDAD.

El VIP afecta a los LB y LT influyendo su distribución regional, el tránsito linfocitario, su acantonamiento y su reciclamiento. Facilita la transmisión de señales desde los mastocitos, basófilos y eosinófilos hacia los linfocitos. En la hipersensibilidad del tipo I y en la inflamación aguda, el VIP actúa como broncodilatador y vasodilatador incrementando la permeabilidad vascular y estimulando a las células epiteliales y a las células glandulares en su producción y secreción de mucus. Carece de las actividades de la SP y de la SOM sobre los mastocitos, basófilos y otros granulocitos.

El VIP aumenta la síntesis de la IgA en el bazo y en los linfáticos mesentéricos y de la IgM en las placas de Peyer, pero asimismo, inhibe la producción de la IgA en dichas placas no exhibiendo ningún efecto sobre la síntesis de la IgM y de la IgG en el resto de los órganos linfáticos. Además inhibe la proliferación de los LTCD4⁺, suprime la síntesis de IL-2 y de IFN- γ al igual que la actividad de las NKC. ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.

NEUROPEPTIDOS OPIOIDES. (NPO).

Actúan sobre las células inmunes a través de receptores específicos o no. Ejercen efectos sobre los LT, LB, NKC, granulocitos (PMN), monocitos, macrófagos (M \emptyset) y mastocitos. Los LT son estimulados por la (Met) ENK, la (Leu) ENK, la β -END y la **dinorfina**, induciendo la formación de rosetas espontáneas, la citólisis antígeno-específica, proliferación con la PHA, la actividad supresora y la síntesis de las citoquinas. Los LB y las NKC son estimuladas por la (Met) ENK, la (Leu) ENK, las α , β y γ ENDS incrementando la citotoxicidad natural de las últimas, la producción de IFN y la respuesta antígeno-anticuerpo. Los PMN son estimulados por las (Met) ENK, (Leu) ENK, β -END y por la **dinorfina** aumentando la adhesión a las superficies, la quimiotaxis, la liberación de superóxido, el "estallido" respiratorio, el metabolismo de la lipoxigenasa y la modulación de la forma celular.

Finalmente, los monocitos son estimulados por las (Met) y (Leu) ENKs y la β -END modificando la fagocitosis, los filamentos del citoesqueleto, la quimiotaxis y la expresión de las moléculas del CMH de clase II en la membrana celular.

También las células inmunes son capaces de sintetizar algunos NPO.

Experimentalmente, la 2-alkoxil-2-aril-4-alkil-morfolina, un NPO revertido por la naloxona, inhibe fuertemente la respuesta de anticuerpos al toxoide tetánico, la respuesta de los LT y LB a mitógenos específicos y la producción de IL-2. Materiales

inmunoreactivos caracterizados como β y γ **ENDs** y sus correspondientes receptores fueron hallados en los linfocitos humanos de sangre periférica (“the moving brain”). Estos materiales aumentan con la estimulación por virus, endotoxinas y por el factor liberador de corticotrofina (**CRF**).

Los LB liberan β -**END** al ser activados por la IL-1 monocitaria. **PreproENK** mRNA que aparece en los macrófagos y en los mastocitos también fue descrito en varias células tumorales de orígenes ectodérmico, mesodérmico y endodérmico.

Las neuronas peptidérgicas ejercen un efecto poderoso en la expresión de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Posiblemente, la liberación de **NPO** podría regular las respuestas LT dependientes agudas y tardías ante haptenos y antígenos celulares.

El **VIP** es un gran candidato con notables efectos inhibitorios para ambos tipos de reacciones. (71-72-73-74-75).

Regulaciones a manera de “feedback” que involucren a los **NPO** como mensajeros dentro del sistema inmune en circuitos autocrinos y paracrinos y entre este sistema y el neuroendocrino (circuitos hormonales) parecen posibles. Como ejemplo, baste el feed-back regulatorio que involucra a citoquinas e induce la liberación de β -**END** desde la hipófisis con acción sobre inmunocitos y por su C o N-terminal sobre la vitronectina.

EL ESTRÉS AGUDO Y CRONICO EN EL ALERGICO.

La OMS tomando como suyas las palabras de Hans Selye definió al estrés como **“toda aquella respuesta inespecífica del organismo ante cualquier presión del exterior”**, estableciendo una clara diferencia con la respuesta inmune adaptativa que es fundamentalmente específica. Si un individuo es sometido en forma breve o prolongada a agentes físicos, químicos, biológicos o sociales, intenta adaptarse a dichas demandas en forma paulatina y progresiva. Ante la persistencia de la noxa (o noxas concurrentes) la capacidad de respuesta disminuye debido a la fatiga que se produce en los sistemas vinculados con la adaptación (neuroendocrino, inmunológico y circulatorio) especialmente del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (**HHS**) cuya importancia es notable en ambas formas de estrés pues se lo relaciona con enfermedades con una base genética poco conocida aún (gastritis y úlcera gastroduodenal, hipertensión arterial e infarto del miocardio, neurosis post-traumática, ansiedad, insomnio, depresión, entre otras). El factor liberador de corticotrofina (**CRF**) es un neurotransmisor que participa en la activación de los sistemas simpático y serotoninérgico. Su actividad se ejerce por receptores específicos (**CRF1 y CRF2**) que son antagonicos y que se hallan distribuidos en el sistema límbico, en el hipotálamo y en las células inmunes.

Mc Ewen y Wingfield en 2003 y 2005, introdujeron el concepto de **alostasis** como una medida del esfuerzo fisiológico acumulativo impuesto al organismo al intentar responder a las exigencias diarias de la adaptación. **“Es el precio que paga el organismo para adaptarse”**. La **alostasis** está vinculada con los niveles de cortisol, adrenalina, prolactina, neuropéptidos y citoquinas séricos que se miden por RIA. El estrés crónico activa los núcleos dorsales del rafe y el **CRF** modifica el sistema serotoninérgico incrementando la funcionalidad del receptor 5HT2A y disminuyendo la actividad del receptor 5HT1A apareciendo la ansiedad y la depresión.

Se agrega la hipersecreción de glucocorticoides que desensibiliza a los receptores centrales ante la inhibición del eje **HHS** y las citoquinas proinflamatorias que acompañan al estrés crónico también estimulan al eje **HHS** intensificando la respuesta estresante. Bonet en 2003, analizó las respuestas a estresores dentro del concepto de **alostasis** de Mc Ewen (1998). Así, señaló que el ser humano debe invertir energía y recursos para alcanzar la homeostasis, mantener la estabilidad y adaptarse a las tensiones.

Describió 4 tipos de carga alostática : **1)** : cuando el estrés produce una respuesta física inmediata, cesando prontamente y recuperando la normalidad sin consecuencias; **2)**: cuando la respuesta normal se mantiene en el tiempo por la exposición prolongada del estresor y cesa abruptamente y recupera los niveles basales sin otras consecuencias; **3)**: cuando la respuesta se prolonga demasiado y el organismo debe buscar otros niveles de homeostasis y mantenerse allí sin poder volver a los niveles basales, y, **4)**: como cronificación del anterior, la aparición de alguna alteración morfológica y funcional orgánica atribuida, razonablemente, al estrés crónico.

Además del papel que juega el **CRF** , todos los cambios en los sistemas serotoninérgico y adrenérgico sumados a la activación de los macrófagos de sangre periférica y del sistema nervioso central liberando citoquinas en el cerebro y en la sangre predisponen a la ansiedad y a la depresión. Cambios neurodegenerativos del cerebro en la edad proveya en depresivos crónicos resultan en la activación de la enzima indolaminodioxigenasa (IDO) que convierte al triptofano a través del metabolismo de las quininas en el neurotóxico ácido quinolínico.

Los glucocorticoides y las catecolaminas inhiben a la IL-12, al TNF- α y al IFN- γ , pero estimulan la síntesis de IL-10, IL-4 y de TGF- β . Así, el estrés induce una activación Th2 que protege al organismo de una sobreactuación de las citoquinas proinflamatorias derivadas de los LTCD4+ Th1. (76-77-78-79-80).

Reflexiónese su papel en la alergia atópica IgE-dependiente.

Las hormonas del estrés pueden facilitar la inflamación a través de la actividad de las IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α , la producción de **CRF** y la síntesis de la **SP**.

Una evaluación del estrés agudo fue llevada a cabo en 100 estudiantes de medicina (19-23 años; 58 varones y 42 mujeres), sanos, atópicos (70) y no atópicos (30), valorando sus inmunoglobulinas, complemento, LTCD4+ y LTCD8+, neutrófilos y monocitos séricos, además de pruebas intradérmicas de lectura inmediata con 3 aeroalergenos ubicuos del hábitat (ácaros Dermatophagoides, Blattaria y Alternaria) y controles negativo y positivo.

Idénticos parámetros se repitieron en los mismos estudiantes durante las vacaciones. En los no-atópicos ninguna diferencia pudo advertirse entre ambas situaciones, sus pruebas cutáneas siempre fueron negativas y los valores séricos se hallaron dentro del 5% de significación estadística.

En los atópicos pudo observarse un descenso de la IgE sérica total hasta de un 15% del valor basal, con pruebas positivas inmodificables. Se descartó la influencia ambiental (polinosis) y la ingesta de medicamentos que pudieran inducir el cambio. Se supone que neuropéptidos en el estrés agudo de los atópicos podrían estimular a LB-IgE+→plasmocitos para una activa síntesis de la IgE.

Autores argentinos indujeron en ratones un estrés crónico y probaron la reducción linfocitaria del Ca²⁺, la disminución de la proteinkinasa-C, la activación del NF- κ B e incremento del inhibidor del AMPc en el metabolismo de la proteinkinasa A

comparados con ratones no estresados. ⁽⁸¹⁻⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵⁾.

Ello justificaría la menor citotoxicidad de los LTCD8+ humanos en el estrés crónico. La convivencia con familiares enfermos crónicos y con evidente dolor moral reveló caída en la citotoxicidad de los LTCD8+ y de las citoquinas Th1. Adolescentes con asma bronquial con elevados niveles de citoquinas Th2, valor normal de IFN- γ y bajo nivel de cortisol matinal se asociaban a importante estrés con pobre autoestima. Productos del sistema inmune ejercen poderosos efectos sobre el HHS y la astrogliosis, que por su similitud con las células epiteliales tímicas, elaboran péptidos, neurotransmisores, hormonas y citoquinas que son reguladores autocrinos/paracrinos. El timo, la quimioquina TARC, la citoquina tímica TSLP del estroma linfopoyético y la quimioquina CTACK son las responsables del tránsito de LTCD4-Th2 en la piel alérgica y son marcadores del estrés cutáneo. ⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹⁻⁹⁰⁾.

MASTOCITOS.

Son células conectivas receptoras/secretoras de monoaminas y fueron incluídas como “paraneuronas” (Fujita, 1977 y Kitamura 1979). Se asocian con las fibras nerviosas en los tejidos normales y con las células de Schwann. En los urodeles (Triturus pyrrhogaster) poseen dendritas, que también son abundantes en el sistema nervioso central humano cerca de los capilares, las meninges y los ventrículos, donde se detectan ambos tipos de mastocitos (**Tc** y **MTC**) con muchos gránulos unidos a los sacos membranosos del Golgi.

Se admite su origen mesenquimático a partir de la célula stem o hemocitoblasto o célula reticular primitiva (**CD34+**) siendo su factor de crecimiento (**SCF**) o factor stem-cell producido por fibroblastos y células endoteliales. El kit-ligando o **factor steel** es el receptor para el **SCF** y es una tirosina-kinasa c-kit (**CD117**) que lo expresa durante toda su vida a diferencia del basófilo que lo pierde al diferenciarse. La circulación y acumulación de mastocitos depende de su interacción con el endotelio por moléculas de adhesión (integrina $\alpha 4\beta 7$, la adhesina MadCAM-1, la VCAM-1 y receptores de la familia del supergene de las inmunoglobulinas). La **serotonina** es quimiotáctica para los mastocitos lo que refuerza el empleo de fármacos antiserotonínicos (ciproheptadina). Nobleza obliga recordar los trabajos pioneros de la década de 1970 de Pedro A. Colombi (1909-1975) y Angel Alonso, con difenilhidramina, ciproheptadina, el maleato de methylpiperidylidene-thioxantene (HS592) y el “antamínico” clemastine (BP400) como inhibidores de histamina, serotonina, bradiquinina y SRS-A o leucotrienes. Está demostrada la acción de la IL-3, el RANTES, la MCP-1, las C-X-C, el PF-4, la laminina, la vitronectina y la fibronectina sobre los mastocitos. Participan en la inmunidad innata pues pueden fagocitar bacterias (Salmonella typhi) estimulados por el LPS a través de receptores Toll, activan el complemento por la vía alterna, e incorporan virus y parásitos que quedan a merced de sus proteasas, prostanoides, citoquinas y catelicidinas líticas para Gram-positivos y negativos. También deterioran toxinas de los venenos de Hymenópteros y de ofidios. Activan la síntesis de colágeno y contribuyen a la tolerancia de los aloinjertos. En la inmunidad adquirida, están asociados con los LTCD4-Th2, sus citoquinas y la IgE. Son muy sensibles al **NGF** que es importante en el estrés humano. El nivel sérico del **NGF** está **umentado** en la queratoconjuntivitis vernal, en el asma bronquial y en la urticaria aguda. Se correlaciona con el infiltrado celular de mastocitos, eosinófilos y linfocitos, y, también con alteraciones psicológicas como la ansiedad, la agresividad, el

alcoholismo y la abstinencia a drogas. El **NGF** desgranula violentamente al mastocito, aumenta su supervivencia y estimula su proliferación y síntesis en un feed-back positivo para ejercer efectos más distantes sobre los LB de memoria y otras células hematopoyéticas. Los valores del **NGF** *descienden* en el estrés crónico pues se sintetizan auto-anticuerpos que lo anulan por un mecanismo desconocido.

Similares efectos se constataron con la **SP**, lo que refuerza el efecto de los **neuropéptidos** sobre los mastocitos sin mediar un anticuerpo específico (v.g. IgE) lo cual explicaría las desgranulaciones explosivas ante agentes “inespecíficos” (cuadros anafilactoides por medios de contraste yodado, ciertos fármacos, aditivos alimentarios, algunos cosméticos y elementos industriales).

Se podría señalar que el estrés **agudo** jugaría un papel destacado en la inmunidad innata mientras que el **crónico** no, y, por el contrario, en la inmunidad adquirida sería preponderante el estrés **crónico** y no el **agudo**. Quizás el tiempo necesario para producir cambios bioquímicos sea la clave para el diferente impacto del estrés sobre el sistema inmune. Así, el estrés **agudo** empeora el estado atópico, en especial, el respiratorio, mientras que el estrés **crónico** lo haría sobre el respiratorio y el dermatológico, por la actividad sostenida de numerosos **NPO** sobre los mastocitos y otras células involucradas.

De ahí la preferencia de fármacos con acción central que minimizan a los **NPO** mientras que los que no la tienen inhiben sólo a IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 y P-selectina y no a los **NPO**. ⁽⁹¹⁻⁹²⁻⁹³⁾.

Los colosos del alma, la ansiedad y la angustia, juegan un papel destacado en las enfermedades y en la situación anímica del paciente enfermo, que, incrementan la sintomatología y distorsionan aspectos semiológicos de la valoración clínica.

Ya Freud, Binder y Cannon, entre otros, señalaron la importancia del simpático y parasimpático en la angustia y su repercusión en las enfermedades. En cada paciente hay un drama físico y psíquico por eso la palabra del médico es un fármaco más no valorizado en esta época. La moderna neurolingüística ilustra al respecto (Chomsky, 2005). El ingenioso español Francisco de Quevedo y Villegas (1580-1645) dijo “Las palabras son como las monedas, que una vale por muchas y muchas no valen por una”.

Los médicos de cuidados intensivos sufren el “burn-out” (estrés crónico) provocado por la constante exposición al sufrimiento y a la muerte en un ambiente de crisis permanente. Este síndrome se caracteriza por una depresión creciente, aislamiento progresivo, hostilidad, despersonalización e ideas de abandono con alteraciones de los **NPO** y de las funciones linfocitarias. ⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁻⁹⁶⁾.

Los hallazgos más concretos son : **1)**: la **interconexión** entre el sistema inmune y el nervioso es indudable en un diario diálogo (“cross-talk”) que define mecanismos de supervivencia y de adaptación a las conflictivas situaciones que nos plantea el mundo exterior ; **2)**: el **estrés agudo** perturba la respuesta inmune innata y no la adquirida que requiere tiempo para que se induzcan cambios bioquímicos, pero el atópico lo sufre inmediatamente dado que el mastocito es el blanco de presiones de anticuerpos, citoquinas y péptidos; **3)**: el **estrés crónico** genera cambios inmunológicos con caída de la citotoxicidad de los LTCD8+ y de las NKC y de las inmunoglobulinas según algunos (no compartimos este último hecho) mientras que el atópico lo sufre intensamente por la sostenida acción de anticuerpos, citoquinas, quimioquinas y neuropéptidos como se demostró en el eccema atópico; **4)**: la relación entre estos sistemas y el comienzo de

muchas enfermedades está vinculado con : **a): predisposición genética**, que se revelará al conocerse detalladamente las conclusiones del Genoma Humano (proyecto ENCODE) y se valore adecuadamente ese concepto de ADN “basura” que, en realidad, serían “interruptores” genéticos con control sobre células, tejidos y órganos poseedores de importantes funciones biológicas ; **b): factores del hábitat o ambientales** : polutantes, ingesta alimentaria inadecuada, alcoholismo, consumo de cigarrillos de cualquier origen, disturbios en el sueño, con pocas horas, por distracciones banales y abuso televisivo, perturbando la liberación de hormonas y neuropéptidos de importancia biológica, empleo de psicofármacos y psicotrópicos ad libitum, radiofrecuencia con el juguete irrelevante del teléfono celular, ciudades ruidosas que alteran los ritmos biológicos y descargan péptidos adrenérgicos, no adrenérgicos y **NPO**, y, **c): el comportamiento humano**, con personas que viven permanentemente en estado de ansiedad sin motivo racional que lo justifique. La sensación de vivir en estado de culpa con o sin depresión leve o moderada es casi una constante que, generalmente, está motivada por hechos banales de la vida cotidiana. No hay que banalizar ni dramatizar todo pues se genera una calidad de vida muy penosa. El temor, la inseguridad, la rabia, la falta de principios éticos y morales, la ausencia de normas religiosas, el incumplimiento de las normas legales establecidas, el egoísmo, la carencia de solidaridad, la promiscuidad sexual (el HIV sigue matando 8000 seres/día y la sífilis se incrementó un 200%) conducen a un continuo desbalance en la liberación de péptidos endógenos que afectan a diversos órganos y a las células inmunocompetentes.

La antropología alerta ante el “envenenamiento social” de la vida cotidiana y sus posibles consecuencias psicofísicas.

Correspondería recordar al Premio Nobel de 1904, el fisiólogo **Ivan Petrovich Pavlov** (1849-1936), cuando en la Sorbona decía en 1925 “El fenómeno central en la actividad de los hemisferios, alrededor del cual gira todo nuestro material experimental, es el que he denominado reflejo condicionado. La idea del reflejo, en fisiología, un regalo de la genialidad de Descartes, es por cierto una idea puramente científico-natural. El incondicionado es más profundo y hace a la constitución o instintos del individuo (p.ejem. el alimenticio)”.

Así, ahora **teorizando** modernamente, un evento estresante podría desencadenar a un determinado grupo de péptidos, el que podría repetirse idénticamente cada vez que un estímulo semejante –real o imaginario- tuviera lugar. Este recordatorio Pavloviano permitiría explicar los efectos crónicos de algunas situaciones y el desencadenamiento de ciertas enfermedades. De ahí la utilidad de las terapias que hacen reflexionar al paciente acerca de su rumiación emocional pues tratan de desarmar un “reflejo condicionado” (Schwartz, 2005, con auto-entrenamiento psicológico o conductal o “emotional training or self-made neuroplasticity”).

Los modernos hallazgos de Giacomo Rizzolatti, Leonardo Fogassi y Vittorio Gallese en la Universidad de Parma (Italia) con monos macacos introducen interesantes aspectos del funcionalismo neuronal que podrían avalar nuestras especulaciones sobre lo descrito más arriba. Estos autores bautizaron a estas **neuronas** como **especulares** o en **espejo** al valorar que el mono realizaba una acción determinada al observar como la hacía otro de su especie (fenómeno imitativo). Las hallaron en la circunvolución frontal inferior y en el lóbulo parietal en primates, luego en aves y por fin en el hombre. Algunos investigadores sostienen que el sistema **espejo** al imitar las acciones

observadas enriquecerían las habilidades de la mente y del lenguaje mientras que otros alertan que sus disfunciones podrían ser la causa de desórdenes cognitivos como el autismo.

Las **neuronas espejo** intervienen en la comprensión del comportamiento de otros individuos. Si se activa cuando el mono rompe un trozo de papel se activa también cuando el mono ve a una persona rompiendo un papel u oye un papel rompiéndose **SIN** ver la imagen. Esto lleva a conceptualizar que las **neuronas espejo** codifican conceptos abstractos de acciones como “romper papel”, ya lo realice un mono o una persona. Esto permitiría explicar la liberación de neuropéptidos ante el “recuerdo” o repetición de una situación originariamente muy traumática para un individuo, al igual que, el escuchar un relato muy conmovedor y similar al original (reflejo Pavloviano).

Numerosos trabajos en la década de 1970, demostraron que lesiones o estimulaciones de núcleos cerebrales inducían cambios en la respuesta inmune a varios patógenos. Polak en 1977 describió el “segundo cerebro” al detectar péptidos neurales en el antro pilórico e intestino delgado. Durante la respuesta al estrés, la síntesis de proteínas se modifica transitoriamente y se acumulan los “gránulos del estrés”. Se estudian proteínas como la Staufen-1 (que se autorregula con los gránulos), la deína-1, un adaptador de la deína y 2 subunidades de kinesina, que intervienen en la agregación y dispersión de los gránulos a través del citoesqueleto celular. ⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾.

La inmunoterapia con aeroalérgenos induce en algunos pacientes una somnolencia tardía que podría interpretarse como una reacción retardada a la inoculación del antígeno. Es muy difícil de probar experimentalmente, y, muchos autores la señalan anecdóticamente. Este hecho podría demostrar la interrelación entre la activación de las células dendríticas, los Rc-T CD4-Th2/Th1 por el antígeno, la liberación de citoquinas y su efecto sobre las neuronas del sistema límbico.

Los LT-Th17 reducen su actividad citotóxica en presencia de la naloxona lo cual es un ejemplo más de la relación entre péptidos neuronales y células inmunes. Para algunos autores, la oración (independientemente del credo religioso) induciría un estado de “meditación” modificador del patrón de **NPO** y de citoquinas circulantes. Estas experiencias necesitan de mayor análisis por lo difícil de valorar instrumentalmente. ⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾.

Ante los avances de las neurociencias para preservar las funciones cerebrales y evitar el deterioro neuronal, parecería prudente establecer un “calendario de vacunaciones” en la edad proveya, que además de brindar protección ante patógenos potenciales, induciría a través de la cadena IL-12 → IL-1 → IL-6 → TNF-α → LTCD4-Th1 → LTCD4-Th2 → IL-2 → IL-3 → IL-4 → IL-5 → IL-10 → IL-17 → TGF-β, una liberación de **NPO** y la constitución de nuevos circuitos interneuronales aptos para el desarrollo de nuevas actividades creativas y motivaciones vitales no valoradas suficientemente en la edad mayor.

Nuevas líneas de investigación que involucran al **timo**, aparentemente atrófico e involucionado, pero cuyas células epiteliales responden a estímulos inmunológicos experimentales rehabilitando funciones supuestamente perimidas y su relación con los astrocitos permiten imaginar un horizonte donde la **psiconeuroalergia** deje de ser una especulación para convertirse en un proyecto de investigación de inusitada importancia pues se desconoce con exactitud si los fenómenos bioquímicos descritos en los seres humanos que involucran a numerosos neuropéptidos e interaccionan con las células inflamatorias, son los mismos cuali y cuantitativamente en los sujetos

atópicos que en los no-atópicos, al igual que sus receptores, sus vías de señalización y sus modificaciones (de existir) con los tratamientos tanto farmacológicos como inmunoterápicos. Los anticuerpos IgG-específicos inducidos contra los aeroalérgenos del hábitat bloquean al antígeno en su interacción con la IgE circulante por competición de avidéz/afinidad y con los RFcε I y II sin poseer otra actividad demostrada. El efecto sobre las poblaciones LTCD4⁺Th2/Th1/T-reg y sus citoquinas podría ser más universal que la disminución de los aspectos inflamatorios y clínicos de los atópicos, y, por lo expuesto más arriba, podrían modificar aspectos fisiopatológicos de una condición poligénica tan frecuente y tan agobiante física y psicológicamente. (106-107-108-109-110-111-112-113).

También la relación de las células dendríticas con los mastocitos y los neutrófilos generadores de una nueva forma de muerte celular llamada netosis por la formación de los **NETs** (“*neutrophil extracellular traps*”) posibilitarán comprender porque en ausencia de una IgE específica el mastocito puede desgranularse e inducir clínicamente un cuadro pseudo-anafiláctico.

La dopamina es un transmisor del tipo catecolamina de vertebrados e invertebrados del área tegmental media, de la sustancia negra pars compacta y del núcleo arqueado del hipotálamo, que inhibe la secreción de prolactina e incide en la conducta, motivaciones, sueño, humor y psicosis, con poca relación con el sistema inmune aunque en el ratón las neuronas dopaminérgicas derivan de las stem-cells embrionarias al igual que el mastocito. (114-115-116-117-118-119-120).

La prevención es la piedra fundamental de nuestro quehacer médico y para sobrevivir al estrés diario sugerimos al lector, **PAZ** en la mente, **FE** en el corazón y **TRABAJO** en las manos.-

Bibliografía.

- 1.- Vº Congreso Internacional de Alergología. Madrid. Ed. Paz Montalvo. 1964.
- 2.- Stura C. A. : Tratado de inmunobiología y serología. Tomo IV. Ed. Alfa. Buenos Aires. 1950.
- 3.- Doerr R. : Los anticuerpos. Revista de Occidente. Madrid. 1952.
- 4.- Lustig L., Frugoni C. : Anafilassi. Istituto Sieroterápico Milanese. 1923.
- 5.- Berman B.A. : Diagnóstico diferencial y tratamiento de la alergia pediátrica. Ed. Salvat. 1985.
- 6.- Tuft L. : Clinical allergy. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. 1949.
- 7.- Thiers H. : Manual de Alergología. Ed. Toray & Masson. Barcelona. 1966.
- 8.- Actas del IIº Congreso Nacional de Alergia. Tucumán, 1953.
- 9.- Ricci M. : Principi di Immunología Clínica e Allergología. Società Editrice Universo, Roma, 1970.
- 10.- Bacigaluppi E. : Anafilaxia y Alergia. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1941.
- 11.- Doerr R. : El Complemento. Revista de Occidente. Madrid. 1952.
- 12.- Doerr R. : La anafilaxia. Revista de Occidente. Madrid. 1954.
- 13.- Lorenzo Velásquez B. : Histamina y antihistamínicos. Ed. Científico Médica. 1950.
- 14.- Bordet J. : Traité de L'Immunité. Ed. Masson. Paris. 1920.
- 15.- Kuo L. E. : Stress, NPY and vascular remodeling : implications for stress-related diseases. Peptides, 2007; 28 (2) : 435-440.
- 16.- Calcagni E. : Stress system activity, innate and T helper cytokines and

- susceptibility to immune related diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006; 1069 : 62-76.
- 17.-Segal A.B. : Immune function in acute stress. *Allergol et Immunopathol.*, 2006 ; 34 (4) : 136-140.
- 18.- Khan B. : Augmentation and proliferation of LT and TH1 cytokines by *Withania somnifera* in stressed mice. *Int. Immunopharmacol.*, 2006 ; 6 (9) : 1394-1403.
- 19.- Leonard B.E. : The HPA and immune axes in stress. *Eur Psychiatry*, 2005; 20 (3) : 302-306.
- 20.- Silberman D.M. : Proteinkinase C dependant NF- κ B activation is altered in LT by chronic stress. *Cell Mol Life Sci.*, 2005; 62 (15) : 1744-1754.
- 21.- Baltrusch H. : Early socialization and development of cancer in later life. *Ann NY Acad Sci.*, 1992 : 650 : 355-362.
- 22.- Savino W. : Neuroendocrine circuits controlling the physiology of the thymic epithelium. *Ibidem*, 1992 ; 650 : 85-90.
- 23.- Song T. : Increased TARC and CTACK in children with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2006; 36 (3) : 346-351.
- 24.- Taunemi Y. : The -431 C>T polymorphism of thymus and TARC. *Exp Dermatol.*, 2004 ; 13 (11) : 715-719.
- 25.- Alonso A. : *Temas de Inmunoalergia*. Ed. CTM. Buenos Aires. Tomos I al VI. 1998-2006.
- 26.- PÉrgola F. : *Psiconeuroinmunología : nuevo camino de la Medicina ?*. Rev. A.M.A., 2006 ; 119 (4) : 36-39.
- 27.- Bellinger D. : Neuropeptide innervation of lymphoid organs. *Ann NY Acad Sci*, 1990 ; 594 : 17-29.
- 28.- Goetzl E. : Generation and recognition of vasoactive intestinal peptide by cells of the immune system. *Ibidem*, 1990 ; 594 : 34-38.
- 29.- Teschemacher H. : Opioid peptides. *Ibidem*, 1990; 594: 66-70.
- 30.- Felten D. : Noradrenergic sympathetic neural interaction with the immune system. *Immunol Rev.*, 1987 ; 100 : 225-260.
- 31.- Sreedharan S. : Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J.Biol. Chem.*, 1989; 264 : 949-952.
- 32.- O'Dorisio M. : VIP and neuropeptide modulation of the immune response. *J. Immunol.*, 1985; 135 : 792-796.
- 33.- Stanis A. : Distribution of SP receptors on murine spleen and Peyer's patch T and B cells. *J. Immunol.*, 1987; 139 : 749-754.
- 34.- Playfair J., Chain B. : *Immunology at a glance*. (Inmunología en esquemas). Ed. CTM. Buenos Aires. 2007, p.56-57.
- 35.- Ottaway C. : Interaction of VIP with mouse lymphocytes. *J. Immunol.*, .., 1985 ; 132 : 417-423.
- 36.- Nota R. : *Bases de Inmunología*. López Ed. Buenos Aires. 1978.
- 37.- Fainboim L., Satz M. : *Introducción a la Inmunología Humana*. Ed. Del autor. Buenos Aires. 1990.
- 38.- Oehling A. : *Advances in bronchial asthma*. Ed. Garsi. Madrid. 1986.
- 39.- Sell S. : *Inmunología, inmunopatología e inmunidad*. Ed. Harper & Row. México. 1975.
- 40.- Hansen K., Werner M : *Alergia clínica*. Ed. Salvat. Madrid. 1970.
- 41.- Libro de resúmenes del IX° Congreso Internacional de Alergología. Buenos Aires. 1976.
- 42.- Libro de resúmenes del X° Congreso Internacional de Alergología. Jerusalem., 1979.

- 43.- Centner J., van der Brempt : Atlas de Immunoallergology. Bruselas. 1990.
- 44.- Pavlov I.P. : Los reflejos condicionados aplicados a la psicopatología y psiquiatría. Ed. Nordus. Buenos Aires. 1954.
- 45.- Stites D. : Inmunología básica y clínica. Ed. Manual Moderno. México. 1993.
- 46.- Nota N., Nejamkis M., Giovanniello O. : Bases de Inmunología. Ed. López. Buenos Aires. 1987.
- 47.-AAIBA : Temas de Alergia e Inmunología. I^a Convocatoria Latinoamericana. Buenos Aires. 1999.
- 48.- Olivé Pérez A. : Manual de Alergia Clínica. Ed. JIMS. Barcelona. 1981.
- 49.- Jiménez Uceró M : El niño alérgico. Plaza & Janes Edit., Barcelona, 1985.
- 50.-Mazzei J.A., Jolly E.C. : Vivir como asmático. Ed. Celcius. Buenos Aires. 1991.
- 51.- Wasner S. :Alergias y asma. Ed. De Vecchi. Barcelona. 1995.
- 52.- VI^o Congreso Argentino Multidisciplinario de Asma, Alergia e Inmunología. AAIBA. Buenos Aires. 2006.
- 53.- Roitt I., Brostoff J. : Immunology. 5^a ed. Mosby. London. UK., 1998.
- 54.- Miatello V.R., Bózzola C.J. : Inmunopatología y transplantes de órganos. Ed. López. Buenos Aires. 1969.
- 55.- Mastrangelo M.J. : Inmunología tumoral. Ed. Med. Panamericana. Buenos Aires. 1976.
- 56.- Stein M., Schiavi R., Camerino M. : Influence of Brain and Behavior on the immune system. Science, 1976; 191 : 435-440.
- 57.- Polak J.M., Sullivan S. : Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. The Lancet, mayo 7, 1977; 972-974.
- 58.- Wittkower E.D. : Progresos en Medicina Psicosomática. Ed. Eudeba. Buenos Aires. 1966.
- 59.- Benacerraf B., Unanue E. : Inmunología. Ed. Méd. Panamericana. Buenos Aires. 1986.
- 60.- Cruciani J.A. : Asma y síndromes alérgicos. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1941.
- 61.- Bradford Hill A. :Texto de Estadística Médica. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1980.
- 62.- Insúa J.A. : Introducción a la Psicología Médica. Ed. Columba. Buenos Aires. 1970.
- 63.- Gell P., Coombs R., Lachmann P. : Clínica Inmunológica. Ed. Salvat. Barcelona.1980.
- 64.- Laín Entralgo P. : Antropología médica. Ed. Salvat. Barcelona. 1984.
- 65.- Fudenberg H.H. : Inmunología clínica. Ed. El Manual Moderno. México. 1978.
- 66.- Weiser R.S., Myrvik Q., Pearsall N. :Inmunología. Ed. Interamericana. México. 1970.
- 67.- Dubos R. : Bacterial and mycotic infections in man. Ed. Lippincott Philadelphia.1965
- 68.- Farber E., Rein G. : The role of psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. Cutis, 1990; 46 : 314-316.
- 69.- Benedetti F., Wager T., Zubieta J. : Neurobiological mechanisms of the placebo effect. The Journal of Neuroscience, 2995; 25 : 10390-10402.
- 70.- Colloca L. : Placebos and painkillers : is mind as real as matter ? Lancet, 1978; (n° 8091) : 654-657.
- 71.- Bovbjerg D.H. : Psychoneuroimmunology. Implications for Oncology ? . Cancer, 1991; 67 : 828-832.
- 72.- Safieh Garobedian B., Haddad J. : Cytokines in the central nervous system: targets for therapeutic intervention. Curr. Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004; 3 :

271-280.

- 73.- Basu A., Krady J. : Interleukin-1 : a master regulator of neuroinflammation. *J. Neurosc Res.*, 2004; 78 : 151-156.
- 74.- Pérgola F., Ayala J. : *Antropología Médica. CTM.* Buenos Aires. 2005.
- 75.- Coler R. : *Eterna juventud.* Edit. Planeta. Buenos Aires. 2008.
- 76.- Bordelois I. : *A la escucha del cuerpo.* Edit. El Zorzal. Buenos Aires. 2009.
- 77.- De Brito S., Mechelli A., Wilke M., Laurens K.R., Jones A. P., Barker G.J., Hodgins S., Viding E. : Size matters : increased grey matter in boys with conduct problems and callous-unemotional traits. *Brain*, 2009; 132 : 843-852.
- 78.- Meeks T.W. : Neurobiology of wisdom. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2009; 66 : 355-365.
- 79.- Charney D.S. : Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability : implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry*, 2004; 161 : 195-216.
- 80.- Blazer D.G. : Successful aging. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2006; 14 : 2-5.
- 81.- Bucknum M.J., Castro E.A. : A parameter of creativity and of quality in reference to intelligence. *Anales de la Sociedad Científica Argentina*, 2010; 241 : 21-24.
- 82.- Félix M. Adiós nonifenoles. *Anales de la Sociedad Científica Argentina*, 2010; 241 : 33-37.
- 83.- Colombi P.A., Alonso A. : Estudio histológico e histoquímica de habones cutáneos en ratas, cobayos y humanos producidos con prostaglandinas E1, E2, F1 α y F2 α . *Allergol et Immunopathol*, 1975, III, 3, 149-158.
- 84.- Colombi P.A., Alonso A. : Acción de la difenilhidramina, clorfeniramina, HS529 y del BP400 sobre los habones de histamina y de SRS-A en la piel de rata. *Alergia (México)*, 1972; XX : 2 : 113-121.
- 85.- Alonso A., Varela M.R. : Reactividad cutánea a diversos mediadores químicos en pacientes alérgicos y no alérgicos. *Alergia (México)*, 1973; XX : 4 : 233-239.
- 86.- Óbice J.A. : The biology of the mast cell. *Allergy Asthma Proc.*, 2004; 25 : 27-33.
- 87.- Marshall J.S. : Mast cells in innate immunity. *J. Allergy Clin.Immunol.*, 2004 ; 114 : 21-27.
- 88.- Etchenacher B. : Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature*, 1996; 381 : 75-79.
- 89.- Silphaduang U., Noga E. : Peptide antibiotics in mast cells of fish. *Nature*, 2001; 414 : 268-273.
- 90.- Ryan J.J. Huff T. : Biology of mast cells. In: *Middleton's Allergy.* 6th ed., Mosby, St. Louis, MO, 2003, p.333.
- 91.- Maurer M. : Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1 induced toxicity. *Nature*, 2004; 432 : 512-520.
- 92.- Bischoff S.C. : Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7 : 93-100.
- 93.- Gurish M.F. : Mast cells : ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117 : 1285-1290.
- 94.- Kirshenbaum A.S. : Demonstration of the origin of human mast cell from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J. Immunol.*, 1991; 146 : 1410-1416.
- 95.- Arinobu Y. : Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102 : 18105-18110.
- 96.- Kitamura Y. : Molecular mechanisms of mast cell development. *Immunol. Allergy. Clin. North Am.*, 2006 ; 26 : 387-390.

- 97.-** Boyce J.A. : Mast cells : beyond IgE.
J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 111 : 24-28.
- 98.-** Gurish M.F. : Intestinal mast cells progenitors require CD49 β 7 (alpha4beta7 integrin) for tissue specific homing. J. Ex. Med., 2001; 194 : 1243-1250.
- 99.-** Abonia J.P. : Constitutive homing of mast cell progenitors to the intestine depends on autologous expression of the chemokine receptor CXCR2.
Blood, 2005; 105 : 4308-4312.
- 100.-** Abonia J.P. : Alpha-4-integrins and VCAM-1 but not MAdCAM-1 are essential for recruitment of mast cell progenitors to the inflamed lung.
Blood, 2006 ; 108 : 1588-1590.
- 101.-** Mwanjemi H.H. : An increase in circulating mast cell colony forming cells in asthma. J. Immunol., 2001; 166 : 4672-4677.
- 102.-** Hallgren J. : Pulmonary CXCR2 regulates VCAM-1 and antigen induced recruitment of mast cell progenitors.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2007; 104 : 20478-20482.
- 103.-** Juremalm M. : Selective CCL5/RANTES induced mast cell migration through interactions with chemokine receptors CCR1 and CCR4.
Biochem Biophys Res Commun., 2002; 297 : 480-490.
- 104.-** Kushnir-Sukhov N. : 5 hydroxytryptamine induces mast cell adhesion and migration.
J. Immunol., 2006; 177 : 6422-6428.
- 105.-** Yu M. : Mast cells can promote the development of multiple features of chronic asthma in mice. J. Clin. Invest., 2006 ; 116 : 1633-1640.
- 106.-** Urban J.F. : Stat6 signaling promotes protective immunity against *Trichinella spiralis* through a mast cell and t-cell dependent mechanism. J. Immunol., 2000; 164 : 2046-2050.
- 107.-** Brightling C.E. : Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma.
N. Engl. J. Med., 2002; 346 : 1699-1712.
- 108.-** Metcalfe D.D. : Mast cell biology in evolution.
J. Allergy Clin. Immunol.; 2006; 117 : 1227-1229.
- 109.-** Supajatura V. : Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4. J. Immunol., 2001; 176 : 2250-2255.
- 110.-** McCurdy J.D. : Cutting edge : distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells.
J. Immunol., 2003; 170 : 1625-1633.
- 111.-** Aschenbach J.R. : Luminal Salmonella endotoxin affects epithelial and mast cell function in the proximal colon of pigs. Scand J Gastroenterol., 2003 ; 38 : 719-722.
- 112.-** King C.A. : Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production.
J. Virol., 2002; 76 : 8408-8412.
- 113.-** Metz M. : Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms.
Science, 2006; 313 : 526-532.
- 114.-** Schneider L.A. : Molecular mechanisms of mast cell mediated innate defense against endothelin and snake venom sarafotoxin. J. Exp. Med., 2007; 201 : 2629-2633.
- 115.-** Abonia J.P. : Mast cell protease 5 mediates ischemia-reperfusion injury of mouse skeletal muscle. J. Immunol., 2005; 174 : 7285-7290.
- 116.-** Suto H. : Mast cell associated TNF promotes dendritic cell migration.

J. Immunol., 2006; 176 : 4102-4110.

117.- Noli C. : The mast cell in wound healing. Vet. Dermatol., 2001; 12 : 303-310.

118.- Sun J. : Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines.

Nat. Med., 2007 ; 13 : 719-727.

119.- Lu L.F. : Mast cells are essential intermediaries in regulatory T cell tolerance.

Nature, 2006; 442 : 997-1005.

120.- Garfield R.E. : Structural and functional comparison of mast cells in the pregnant versus nonpregnant human uterus. Am J Obstet Gynecol., 2006; 194 : 261-270.

121.- Arbib M : The mirror system hypothesis. Linking Language to Theory of Mind, 2005; 2 : 17.

122.- Rizzolatti G : Premotor cortex and the recognition of motor actions. Cognitive Brain Research, 1996 ; 3 : 131-141.

123.- Gallese V. : Action recognition in the premotor cortex. Brain, 1996 ; 4 : 144-145.

124.- Rizzolatti G . : The mirror-neuron system. Annual Review of Neuroscience, 2004 ; 27 : 169-192.