

INCORPORACIONES

**INCORPORACIÓN DEL DR. OSCAR ADELMO BOTTASSO
COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL
A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

18 de marzo de 2021

**PALABRAS DE APERTURA DEL ACTO
POR EL SR. PRESIDENTE DE LA ACADEMIA,
ACADÉMICO ANTONIO R. DE LOS SANTOS**

**DISCURSO DEL RECIPIENDARIO ACAD. OSCAR BOTTASSO
EL IMPACTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE ROSARIO**

(IDICER, UNR-CONICET)

PALABRAS DE APERTURA POR EL SR. PRESIDENTE
DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA,
ACAD. ANTONIO RAÚL DE LOS SANTOS

Hoy es un día de gran alegría para la Academia Nacional de Medicina. Por decisión unánime del plenario académico, el Dr. Oscar Adelmo Bottasso se va a incorporar como Miembro Correspondiente Nacional.

La incorporación de un nuevo académico es un hecho trascendente, que vivifica nuestra tarea y enriquece la misión de servicio de nuestra casa, que desde su fundación en 1822 según reza su decreto de creación, debe propender al "Arreglo de la Medicina".

Resulta muy simbólico que la incorporación del Dr. Bottasso a la Academia tenga como marco un aula de la Facultad de Ciencias Médicas que resalta el hecho que esta Facultad ha sido su sede de pertenencia permanente, más allá de sus actividades y sus logros en el Universidad Nacional de Rosario, que recibió a Oscar, estudiante de 17 años y le brindó un medio propicio para su crecimiento y desarrollo humano, profesional y científico.

El Dr. Bottasso nació en Villa Amelia, pequeña localidad próxima a Rosario, el 2 de enero de 1953, en el seno de una familia de trabajadores. Él comenta que *si* no hubiera existido una universidad pública no habría podido estudiar. Sus abuelos eran inmigrantes italianos y el nono no podía creer que alguien de su progenie estudiaría en la Universidad. "¿Verdad que vas a ser doctor?" le dijo incrédulo. Estas posibilidades de desarrollo coinciden con la experiencia de muchos grandes de la medicina argentina y deben seguir iluminando nuestro camino futuro.

Se graduó de médico el 13 de diciembre de 1977 (cito el dato exacto porque para los médicos ese día es como una nueva fecha de nacimiento). Cursó la carrera de doctorado y alcanzó el grado de doctor el 4 de abril de 1990, con una tesis calificada sobresaliente titulada "Alteraciones de la respuesta inmune inducida por el *Mycobacterium leprae* en humanos y en la rata". Ya desde los albores de la carrera evidenció su interés por la inflamación y la inmunidad.

Desde entonces desarrolló una profusa actividad docente en pre y posgrado, así como simultáneas tareas de investigación en calidad de investigador principal o director de grupos, con estudios experimentales en animales y en patología humana, principalmente con cuatro enfermedades como modelos de inflamación aguda y crónica: lepra, tuberculosis, Chagas y virus de inmunodeficiencia humana.

¡La inflamación, siempre la inflamación...!

En cuanto a la formación de recursos humanos en investigación cabe citar la supervisión de becarios de la Escuela de Medicina del *University College and Middlesex Hospital* de la Universidad de Londres y dirección de numerosos alumnos, tesis y doctorandos en cursos en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario. No voy a citar la cantidad porque la calidad de la tarea docente no puede ser reflejada con un frío número. Creo que es significativo señalar, que en la actualidad dirige a tres tesis en la Facultad de Medicina, lo que refleja su actitud de promoción de la formación de jóvenes profesionales, generosa y sostenida a lo largo de muchos años. Son ellos: ♦ Doctorando Roberto Pardo: Factores pronósticos y características de pacientes con neutropenia y fiebre.

♦ Doctorando Juan C. Pendino: Un análisis de la respuesta inmuno-inflamatoria en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas.

♦ Doctorando Alejandro Costaguta: Morfofuncionalidad tímica y resultados del trasplante hepático en pacientes pediátricos sometidos a diferentes esquemas de inmunosupresión.

¡La inflamación, siempre la inflamación...!

Presentó más de 150 trabajos publicados en revistas científicas con referato e indexadas, 13 en Argentina y el resto en el exterior, mayoritariamente Europa y EE. UU.

Dada su jerarquía académica el Dr. Oscar Bottasso desempeñó numerosos cargos de gestión tales como investigador principal en CONICET y Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario; Director del Instituto de Inmunología de la Facultad de Ciencias Médicas UNR

1998-2014. Integrante de la Comisión de Postgrado del Doctorado en Ciencias Biomédicas UNR desde su puesta en funcionamiento en 1998, Miembro del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas UNR 1994-2003 - Creación y Dirección del Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario -IDICER una Unidad Ejecutora de doble dependencia UNR-CONICET, 2014- (cargo obtenido por concurso).

El Dr. Bottasso está casado con Amalia, su compañera de vida desde hace casi cuatro décadas; tiene dos hijos, uno ingeniero y otro médico **patólogo** que le han dado 2 nietas.

Hombre de profunda fe cristiana, el Dr. Bottasso encarnó en su vida la frase del famoso catedrático de patología, antropólogo, filósofo, pintor y violinista José de Letamendi, "El médico que sólo sabe medicina; ni medicina sabe". Cultivó la literatura y la música desde el canto gregoriano hasta el minimalismo sacro del estonio Arvo Pärt, pasando por todos los movimientos musicales de occidente, como disciplinas complementarias de su formación humanística.

Creo que esta resumida referencia a los antecedentes del Dr. Bottasso explican la alegría que su incorporación depara a nuestra Academia.

Profesor Dr. Oscar Adelmo Bottasso, en forma simbólica, a la distancia entrego a usted el diploma que lo acredita como Miembro Correspondiente Nacional.

Bienvenido a la Academia Nacional de Medicina.

Escuchamos con sumo interés sus palabras.

DISCURSO DEL RECIPIENDARIO ACAD. OSCAR BOTTASSO

En primer lugar, deseo expresar mi gratitud al Sr. presidente Dr. Antonio de los Santos y a los ilustres Académicos, por el honor conferido en formar parte de esta Institución a la que espero contribuir en la medida de todas mis posibilidades, cada vez que me sea requerido. Este país que recibió a tantos inmigrantes esperanzados de construir un futuro mejor desde el trabajo y el esfuerzo constante también hizo posible que sus descendientes tuvieran acceso a una Educación Pública, la cual cambió la perspectiva de las generaciones subsiguientes, entre las cuales me incluyo. La existencia de oportunidades y la aceptación de los desafíos son dos ingredientes claves en el avance de una sociedad.

El Hacedor de todas las cosas ha querido que seamos familia y como tal mi agradecimiento y apego para con los míos, aquellos desde donde uno proviene y ese posterior núcleo de esposa, hijos y nietos, insustituible reducto de los amores más sentidos en esta vida.

El reconocimiento es inmediatamente extensivo a la Universidad Nacional de Rosario, por todo lo que permitió hacia mi persona, formación, apoyo, incorporación al claustro docente-investigativo y esa rica interacción con los colegas de la Facultad y los cuerpos colegiados como el Consejo de Investigaciones y la Comisión de Ética, que expandieron mi óptica perceptiva.

Algo que liga a las instituciones académicas, es ese espacio donde cada uno es escuchado en sus argumentos, contribuciones, sugerencias o críticas. Prestar atención a las diferentes concepciones puede llevarnos, incluso, a relativizar nuestra propia visión, que sumado a una medulosa discusión derivará en un progresivo refinamiento de los posicionamientos. A la postre los puntos de partida terminarán siendo distintos a los de llegada, y la adopción de decisiones estará motivada por la fuerza de la mejor fundamentación. Larga vida pues a ese saludable espíritu deliberativo, vital para apartarnos de las encerronas del embelesamiento.

Por fuera de estas cuestiones, igualmente deseo poner de relieve el sostén continuo del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas como así también a la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (luego MINCYT); instituciones que en su conjunto facilitaron el otorgamiento de becas y soporte financiero para funcionamiento y equipamiento. Ello apuntaló el crecimiento y la formación de valiosos recursos humanos, el grueso de ellos incorporados al sistema dentro de nuestra universidad, y otros desarrollando su actividad en el país o el exterior. En un plano igualitario, mi permanente aprecio para todos los colaboradores del Instituto de Inmunología, como así también a los condiscípulos del ámbito científico, con todos ellos he compartido preciados momentos de auténtica camaradería y sentida amistad.

Y para el camino que aún pudiera aguardarme, llevo en mis alforjas aquellas palabras de San Pablo en su carta a Timoteo, "*pelear la buena batalla, concluir la carrera y mantenerme fiel*".

Familiares, cofrades y amigos, quienes desde la presencialidad o virtualidad son parte de esa tribu urbana que nos religa, muchísimas gracias por este acompañamiento, cada uno de ustedes está siempre presente en mis recuerdos, lo cual no es otra cosa que volverlos a pasar por el corazón.

EL IMPACTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA
OSCAR BOTTASSO
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE ROSARIO
(IDICER, UNR-CONICET)

Resumen

Ante un agente nocivo, el hospedero monta una reacción inflamatoria para contener la agresión y prevenir el daño colateral surgido de una activación a veces excesiva. Ergo, se ponen en juego mecanismos contrarreguladores, como la respuesta neuroendocrina promotora de la síntesis de esteroides suprarrenales. Va de suyo que un evento de estas características requiere de una considerable carga energética, que también debe ser asegurada. Estos procesos adaptativos resultan, sin embargo, perjudiciales, en enfermedades caracterizadas por inflamación crónica, como la tuberculosis (TB) o la Enfermedad de Chagas (EC). La primera de ellas exhibe anomalías inmunoendócrinas tales como niveles elevados de interferón gamma (IFN- γ), interleucina (IL)-10, e IL-6, cantidades reducidas de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA), con aumentos moderados en las concentraciones de cortisol y hormonas tiroideas; que en su conjunto favorecen una situación catabólica reflejada en el estado de consunción del paciente activo, sumado a la resistencia insulínica como parte de la reasignación de energía promovida por las citocinas inflamatorias. Los pacientes con EC igualmente presentan niveles aumentados para una amplia gama de citocinas proinflamatorias, preferiblemente aquellos con afectación cardíaca, a la par de una desequilibrada relación cortisol/DHEA, y un perfil metabólico compatible con un estado prediabético. Asimismo, los estudios en un modelo de infección experimental con *Trypanosoma cruzi* pusieron en claro que el aumento exacerbado de citocinas proinflamatorias coexistía con una excesiva producción de corticosterona capaz de promover la involución tímica y un profundo desbalance endócrino-metabólico seguido de un desenlace fatal. El hecho de que los procesos orientados a asegurar una defensa exitosa ante una noxa devengan en estados patológicos cuando la misma no es erradicada, indica que los mecanismos evolutivos no necesariamente arriban a la solución más deseable para cada trastorno; pues entra a jugar una “negociación” entre las ventajas y desventajas de las alternativas disponibles a menudo poco beneficiosas.

Palabras clave: Regulación inmunoendócrina, Tuberculosis, Enfermedad de Chagas, Metabolismo

Abstract

Upon a noxious stimulus, the host mounts an inflammatory reaction to restrain the insult and prevent the collateral damage arising from sometimes excessive activation. As such, several counterregulatory mechanisms are put into play, like the neuroendocrine response promoting the synthesis of adrenal steroids. It goes without saying that an event of these characteristics requires a considerable energy load, to be also ensured. These well-adapted regulatory mechanisms seem to become detrimental, in diseases coexisting with chronic inflammation, as is the case of tuberculosis (TB) or Chagas disease (CD). TB is characterized by immune-endocrine abnormalities reflected in increased levels of IFN- γ , IL-10, and IL-6, reduced amounts of testosterone, and dehydroepiandrosterone (DHEA), along with modest increases in the concentrations of cortisol, and thyroid hormones, which as a whole favor a catabolic situation reflected in the wasting state seen in the active patient, in addition to insulin resistance as part of the reassignment of energy promoted by inflammatory cytokines. Patients with CD also present increased levels for a wide range of pro-inflammatory cytokines, preferably those with cardiac involvement, together with an unbalanced cortisol/DHEA ratio, and a metabolic profile resembling a prediabetic state. Likewise, studies in an experimental infection model with *Trypanosoma cruzi* revealed that the exacerbated increase in

proinflammatory cytokines coexisted with an excessive production of corticosterone able to promote an intense thymic involution and a profound endocrine-metabolic imbalance followed by the fatal outcome. The fact that processes aimed at ensuring a successful defense against a noxious agent result in pathological states provided this cannot be eradicated, indicates that evolutionary mechanisms do not necessarily attain the most desirable solution for each disorder, since a trade-off between the advantages and disadvantages from the available alternatives comes into play, which is not always beneficial.

Keywords: Immune-endocrine regulation, Tuberculosis, Chagas Disease, Metabolism

La respuesta inflamatoria a grandes rasgos

La inflamación ha sido definida tradicionalmente como la respuesta del organismo ante el daño tisular derivado de la invasión de microorganismos patógenos, u otros agentes nocivos; y a su vez se la clasifica en aguda o crónica ^[1,2]. Desde el punto de vista histológico, la primera se caracteriza por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo y permeabilidad vascular, con posterior exudación de componentes plasmáticos, y la migración de leucocitos circulantes hacia los tejidos a través del endotelio ^[1,2]. Dicha reacción apunta a controlar la situación en el corto plazo y para el caso de los cuadros infecciosos, el proceso tiene que ver con la conocida respuesta de fase aguda, la cual exhibe una serie de componentes desagregados desde lo inmuno-inflamatorio, metabólico, neuroendócrino y hasta conductual ^[3].

Cuando la situación no logra resolverse sobreviene la inflamación crónica, la cual sigue concitando la atracción de células inmunes con afectación de tejidos sanos en ese intento de lograr la eliminación de la noxa [1,2]. Los neutrófilos comienzan a ser gradualmente desplazados por macrófagos y linfocitos; en algunos casos con la formación de granulomas o constitución de tejidos linfoides terciarios. Llegado a ese punto, se suceden fenómenos de inflamación activa, destrucción e intentos de reparación tisular, lo que constituye en buena medida la base fisiopatogénica de una variada gama de patologías: en el tapete las infecciosas seguidas de otras como las autoinmunes, alérgicas, físicas (quemaduras o radiaciones), constitutivas por defectos congénitos de la inmunidad innata (autoinflamatorias), las degenerativas ligadas al ageing y viceversa, como así también las metabólicas [4]. Respecto de esta última, nuestros tejidos pueden contener cantidades variables de células alteradas y consecuentemente afectadas en su funcionamiento. Ante la exposición a un agente nocivo, las células experimentan estrés el cual, en caso de volverse relevante, promueve el arribo de células de la inmunidad innata como los macrófagos. Esta situación que no llega a constituir una típica reacción inflamatoria recibe el nombre de parainflamación [5], y estaría gatillada por una especie de funcionamiento tisular inapropiado, ligado a una disponibilidad continua de nutrientes de alto nivel calórico, sedentarismo y exposición a compuestos disruptivos. Un hecho bien imbricado en la correspondencia entre afecciones con un componente metabólico como la obesidad, la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, y las neurodegenerativas, e inflamación crónica solapada, que también se lo designa como "metainflamación" [6,7].

Por fuera de estas consideraciones y desde lo mecanístico el montaje de la reacción está desencadenado a través de la identificación de moléculas exógenas o endógenas por medio de estructuras de reconocimiento de la inmunidad innata presentes en células residentes en los tejidos por ejemplo los macrófagos. En general, se trata de un grupo de receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR) capaces de identificar aquellos presentes en los patógenos (PAMP) o bien en los asociados al daño (DAMP) que hoy se desgranar en una variada gama e inicialmente se los denominó alarminas [4,8-10]. Los PRR pueden estar en la superficie de la membrana, por ejemplo, Toll-Like receptores (TLR) y receptores de lectina de tipo C o dentro del citoplasma, como es el caso de los receptores tipo NOD (nucleotide-binding oligomerization) [8-10]. El reconocimiento de los PAMP y los DAMP es crítico para el montaje de varios tipos de respuestas inmunes innatas, incluida la activación de inflamasomas [11]. En líneas generales esto último gatilla una cascada de respuestas, incluida la liberación de interleucinas como la 1 beta (IL-1 β) e 18 (IL-18) en paralelo a la inducción de muerte celular inflamatoria (piroptosis) [12]. Como tal, una desregulación en la señalización del inflamasoma puede conducir a un estado mucho más inflamatorio, y la consecuente lesión tisular.

En lo que hace a su rama efectora, la respuesta inflamatoria acarrea la liberación de una gran variedad de mediadores, tales como las quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides, componentes de cascadas proteolíticas, las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, a la par de proteinasa, catepsina G y elastasa, entre los más salientes. Cuando la noxa consigue ser erradicada tiene a lugar la fase de resolución y reparación, en la que participan células fagocíticas productoras de mediadores antiflogísticos como las lipoxinas, las cuales frenan el reclutamiento de neutrófilos y favorecen la llegada de monocitos, para eliminar las células muertas e iniciar la remodelación tisular. En el proceso también intervienen las resolvinas y protectinas, así como el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) [1,2,4].

Atento a que la generación de una respuesta de estas características requiere de una considerable carga energética, igualmente tiene a lugar una reasignación de nutrientes (glucosa, aminoácidos, y ácidos grasos) para sostener el proceso, lo cual implica una suerte de competencia energética entre el sistema inmune y otros procesos fisiológicos vitales [13-15]. Este mecanismo de reasignación energética se halla presente en animales con enfermedades inflamatorias, como los monos, ratones, ratas y conejos, por lo que habría surgido cuanto menos unos 70 millones de años atrás [16].

El aporte de energía sobre todo cuando se trata de una inflamación sostenida con repercusión sistémica se consigue gracias a la intervención del sistema neuroendócrino, particularmente a través de los distintos ejes con base en el hipotálamo, la pituitaria y la rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA) [16]. En contextos patológicos, esta intrincada relación, deriva sin embargo en una serie de repercusiones, que en función de la relación noxa-hospedero pueden traducirse en alteraciones tales como cambios del peso corporal, resistencia insulínica, dislipidemia, alteraciones hormonales, anemia y hasta pérdida de la masa ósea. Dependiendo de la singularidad de cada paciente y la patología en cuestión, el escenario tendrá pues sus particularidades.

Amén de que esta interconexión entre sistemas entraña cambios a corto y largo plazo a nivel del comportamiento, el aparato cardiovascular, el metabolismo, entre otros; aquí haremos referencia a su impacto sobre la respuesta inmune [17-19]. Un nexo muy relevante entre el sistema neuroendócrino y la inmunidad tiene que ver el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el cual puede ser estimulado por citocinas inflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β e IL-6). En forma sucinta, dichos mediadores promueven la producción de hormona liberadora de corticotrofina en el hipotálamo, con la posterior liberación de adrenocorticotrofina en la hipófisis anterior que a su vez impulsa la secreción de hormonas esteroideas a nivel de la corteza adrenal. Sumado a la secreción de cortisol, también se elevan los niveles séricos de dehidroepiandrosterona (DHEA) [17-19]. Aparte de los conocidos efectos metabólicos, los esteroides adrenales son capaces de modular la reacción defensiva vía de una serie de acciones tanto sobre la respuesta inmunitaria como inflamatoria [20-22].

Más allá de que la participación del SNA también es relevante en patologías con una base fisiopatológica de esta naturaleza [23,24], en nuestro laboratorio hemos estado muy abocados al estudio de la relación inmunoendócrina en dos entidades nosológicas de alto impacto en Salud como son la Tuberculosis (TB) y la Enfermedad de Chagas. Ambas se caracterizan por una reacción inflamatoria persistente, con lo cual era muy factible que existieran desbalances a este nivel.

Estudios en pacientes con Tuberculosis

La TB es un serio problema de salud pública a nivel mundial. Cada año surgen aproximadamente 7 millones de nuevos casos mientras que 1.5 millones de personas fallecen a causa de esta enfermedad, según informes recientes [25]. Si bien la mayoría de estos individuos infectados son portadores latentes del microorganismo, en el 5-10% de ellos ocurre una reactivación o reinfección exógena que lleva al desarrollo de enfermedad secundaria o posprimaria en el adulto [26, 27].

El mecanismo fundamental responsable del control del crecimiento y diseminación del *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es la formación de granulomas, vale decir agregados organizados de células inmunes están compuestos por fagocitos mononucleares, y células efectoras linfoides [28,29]. La resistencia a las micobacterias es conferida por procesos inmunitarios mediados por células T, las llamadas Th1 que producen citocinas como IFN- γ conducente al reclutamiento y activación de monocitos/macrófagos [28,30,31]. Además, es

relevante la eliminación de macrófagos infectados por linfocitos citotóxicos a través de los eventos clásicos de células citotóxicas (gránulos que contienen perforina y granzimas) o la inducción de apoptosis a través de la interacción Fas-FasL [32]. Va de suyo que estos mecanismos tan eficientes para el control de la enfermedad también están implicados en la generación del daño tisular patognomónico de esta patología.

Atento a la complejidad de la respuesta del individuo durante la TB, llevamos a cabo un estudio acerca del perfil inmunoendócrino en pacientes varones tuberculosos quienes mostraron niveles elevados de IFN- γ , IL-10, IL-6 y hormona del crecimiento, cantidades reducidas de testosterona y DHEA, en paralelo a aumentos moderados en las concentraciones de cortisol, prolactina y hormonas tiroideas sin cambios en el factor de crecimiento similar a la insulina-1 [33]. Teniendo en cuenta los distintos efectos de las hormonas sobre la respuesta inmune [revisado en 31], resultaba claro que el perfil hormonal de estos pacientes era inapropiado tanto para contrarrestar el proceso inflamatorio (el modesto incremento de cortisol no sería suficiente para compensar la notoria caída de DHEA) como el montaje de inmunidad protectora.

Si bien algunos estudios indican que en determinadas condiciones los glucocorticoides (GCs) podrían llegar a tener efectos proinflamatorios, dichas acciones operarían para preparar al sistema inmune a responder al estímulo estresante y subsecuentemente restaurar la homeostasis vía del efecto antiinflamatorio que es la función más destacada y conocida de los GCs [34]. Estos esteroides, interfieren con la expresión de genes para citocinas proinflamatorias, a la vez que inhiben la actividad de células Th1 y facilitan las respuestas Th2 [35,36]. La DHEA, por su parte, frena la secreción de citocinas proinflamatorias, radicales del oxígeno y el consecuente daño tisular, a la par de favorecer las respuestas Th1 [37-39].

Consecuentemente, el aumento de cortisol y el descenso de DHEA podrían estar impidiendo el desarrollo de una respuesta inmune celular eficiente hacia la micobacteria. Esta hipótesis se vio sustentada al comprobarse que los niveles plasmáticos de DHEA se correlacionaban positivamente con los niveles de IFN- γ presentes en los sobrenadantes de cultivo de las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes TB estimuladas con Mtb, mientras que la relación cortisol/DHEA se asoció negativamente con la producción in vitro de esta citocina [40].

Al estudiar la respuesta de las células mononucleares periférica de los pacientes ante la estimulación con Mtb, el tratamiento con cortisol, en concentraciones levemente supra fisiológicas, redujo la linfoproliferación y producción de IFN- γ sin cambios en la síntesis de IL-10; a la vez que DHEA produjo un descenso significativo en la producción del TGF- β [41], una citocina bien conocida por sus efectos inmunosupresores en TB [42].

Por fuera de estos hechos, el perfil laboratorial que exhiben los pacientes también puede favorecer un estado catabólico y de insulino resistencia. En este sentido el aumento de citocinas inflamatorias que se da en TB puede promover un programa de reasignación de compuestos abundantes en energía para sostener la respuesta inmunitaria [43]; como queda ilustrado por el estudio de Philips y col. quienes demostraron la presencia de insulino resistencia en los pacientes con TB de reciente diagnóstico [44]. Un fenómeno que a su vez encaja con la presunción de que los programas de gasto energético impulsados por la inflamación se seleccionaron positivamente para formas agudas y prominentes, pero se tornan perjudiciales en estados en los cuales se cronifica [45], como lo es TB.

Del mismo modo que las citocinas y las hormonas poseen un rol activo en la regulación del metabolismo, la TB constituye un ejemplo muy representativo, si no el más destacado, de caquexia por causa infecciosa. Reforzando la idea de que las alteraciones inmunoendócrinas observadas en estos pacientes podían ser relevantes, en cuanto al estado de consunción, observamos una relación negativa entre los elevados niveles de IL-6 y el descenso en el índice de masa corporal (IMC), trastorno metabólico que a su vez estaba implicado en el deterioro de la respuesta inmune celular específica de los pacientes [46].

La pérdida del apetito y el estado de consunción de los enfermos tuberculosos nos motivó a analizar los niveles de tres hormonas peptídicas involucradas en el control de la ingesta, el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética: ghrelina, adiponectina y leptina; las cuales desempeñan acciones mutuamente antagónicas sobre la ingesta de alimentos en el área hipotalámica [47]. Los pacientes con TB presentaron niveles reducidos de leptina con valores de adiponectina tendientes a incrementarse. En dichos enfermos, las concentraciones de la primera se correlacionaron positivamente con el IMC y disminuyeron con la progresión de la enfermedad,

mientras que los valores de ghrelina aparecieron incrementados en los casos de TB moderada a grave. Hechos que en su conjunto hablan de una disrupción en la actividad complementaria de estos compuestos sobre el balance energético, ya que el patrón circulante es compatible con un efecto orexigénico, no obstante que la enfermedad se caracteriza por una franca anorexia [48].

Como parte de esta comunicación bidireccional inmunoendócrina igualmente pudimos comprobar que los sobrenadantes de cultivo (SN) de las células mononucleares periféricas de los pacientes TB estimuladas con Mtb inhibían la secreción de DHEA por parte de una línea de células adrenales humanas NCI-H295-R [33]. Experimentos subsiguientes, determinaron que el TGF- β se halla implicado en tal fenómeno ya que el tratamiento con anticuerpos anti-TGF- β abrogaba los efectos inhibitorios de los SN sobre la producción de DHEA por dichas células [49].

Además de las alteraciones en cuanto al eje HPA, estudios posteriores pusieron en evidencia que el eje hipotálamo-pituitario gonadal también se hallaba desregulado en TB, a juzgar por el descenso en los niveles de testosterona en presencia de cantidades elevadas de hormona luteinizante (LH), sugeriendo que la secreción de la primera podía estar afectada por influencias in situ surgidas a raíz del proceso infeccioso, por ejemplo, las mismas citocinas. La disponibilidad de tejido testicular obtenido en necropsias de pacientes fallecidos de TB, sin tocamiento gonadal, permitió identificar una abundante presencia de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN- γ en macrófagos intersticiales, células de Sertoli y algunas espermatogonias. Experimentos in vitro con una línea murina de células de Leydig expuesta a citocinas relevantes en la inmunopatología de la TB, como TNF- α , IFN- γ y TGF- β , indicaron que el tratamiento con estas tres citocinas resultaba una sustancial reducción en la producción de testosterona [50].

Más allá de estas consideraciones, el patrón de alteraciones observadas en estos pacientes también se entronca con planteos donde las hormonas neuroendocrinas liberadas en respuesta ante el estrés, la inflamación crónica o las infecciones persistentes pueden dar lugar a una inmunosenescencia prematura [51,52]. Al respecto, el perfil de inmunosenescencia registrado en el envejecimiento no patológico es similar al observado en sujetos que experimentan estrés crónico o niveles persistentemente aumentados de GC, como involución tímica, disminución de la exportación tímica de células T vírgenes, aumento de los niveles circulantes de marcadores proinflamatorios y telómeros de menor longitud, que en su conjunto apuntan a un envejecimiento acelerado, digno de ser estudiado en el contexto de la TB [53].

Enfermedad de Chagas. Estudios clínicos y experimentales

La enfermedad de Chagas que además de afectar a los países latinoamericanos exhibe visos de globalización, comprende una fase aguda y otra crónica. La primera varía desde una forma asintomática, en el grueso de los casos, hasta manifestaciones graves como la miocarditis aguda y meningoencefalitis. En general, la etapa aguda es auto resolutive un par de meses después y los individuos ingresan así a la fase crónica. Dentro de este grupo un 25-30 % de las personas infectadas progresan a una enfermedad que afecta mayoritariamente el miocárdico y/o tracto gastrointestinal [54]. En estos casos, la inflamación parece ser un componente sustancial en la generación de patología, sumado a otros factores como la persistencia y virulencia del parásito, tropismo tisular, reacciones autoinmunes y alteraciones endócrino-metabólicas [55-57].

Nuestros estudios en pacientes con enfermedad de Chagas crónica demostraron la presencia de niveles aumentados para una amplia gama de citocinas proinflamatorias, preferiblemente en casos con afectación cardíaca, a la par de una desequilibrada relación cortisol/DHEA, a expensas de una profunda disminución de DHEA, independiente de la edad, con concentraciones prácticamente conservadas de GCs [58,59]. Los pacientes sin patología aparente mostraron niveles más bajos de citocinas proinflamatorias y una relación GC/DHEA más equilibrada [58]. Dicho desbalance cortisol/DHEA no es conveniente para contrarrestar la inflamación y el daño tisular que ello implica [60], más aún si tenemos en cuenta que la administración DHEA ha demostrado ser beneficiosa durante la infección experimental por *T. cruzi* [61,62].

Desde lo más metabólico, los pacientes chagásicos crónicos presentaron mayores niveles de insulina y triglicéridos, un índice HOMA-IR aumentado y concentraciones descendidas de HDL, que en conjunto remedan un estado prediabético [59]; lo cual puede aportar un aditamento para el desarrollo de lesiones cardíacas, dado que las metabolopatías y su correlato de sobrepeso y obesidad coexisten con un estado de inflamación crónica solapada [63,64]. Al estudiar las adipocitocinas, mientras que Barbosa-Ferreira y col. hallaron niveles un tanto reducidos de leptina

en pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca congestiva [64]; en nuestra serie los pacientes revelaron una ligera hiperleptinemia, precisamente en aquellos con cardiopatía [59]. Los distintos modos en cuanto a la clasificación de la enfermedad podrían tener que ver, en parte, con estas discrepancias. Un estudio en individuos con insuficiencia cardíaca crónica no chagásica, mostró niveles aumentados de leptina [66]. Dado que el agrandamiento del corazón es una característica común de la cardiopatía chagásica crónica, el aumento de los niveles de leptina constatado en nuestro estudio quizás tenga una influencia deletérea a este nivel [67]; sin perder de vista que estos niveles incrementados también pueden constituir un correlato adicional del estado inflamatorio de los pacientes, teniendo en cuenta el accionar flogósicos de esta adipocitocina [68]. Respecto de adiponectina, a diferencia del estudio de Barbosa-Ferreira y col. donde los pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca avanzada mostraron niveles aumentados de este mediador [64], en nuestro caso no observamos diferencias en cuanto a las concentraciones de esta [59].

En el marco de las interrelaciones inmunoendócrinas, en paralelo llevamos a cabo distintos abordajes experimentales en ratones macho infectados con la cepa Tulahuén de *T. cruzi*. De este modo constatamos que la infección aguda inducía la liberación de importantes cantidades de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ , capaces de provocar un marcado aumento en los niveles circulantes de corticosterona [69-71]. Los estudios comparativos entre ratones C57BL/6 (que sucumbían ante la infección) y los BALB/c (mayormente resistentes) indicaron que el distinto desenlace de la enfermedad no estaba relacionado con la carga parasitaria sino el perfil de citocinas y la cinética de activación del eje HPA. Así, los ratones BALB/c presentaron valores basales más altos de corticosterona seguidos de un aumento temprano adicional de los mismos que redundaba en un mejor control de la reacción inflamatoria y desenlace de la infección [70,72]. Dado que IL-1 β es la citocina más potente en términos de activación del eje HPA [17], el hecho de que los ratones BALB/c presentaban un aumento precoz y sustancial de IL-1 β podía ser indicativo de una actividad más efectiva del HPA [69,70]. La relevancia en cuanto a la jerarquía de una apropiada activación de este proceso, se vio reforzada por experimentos donde la depleción de GCs (adrenalectomía - ADx- y/o administración del antagonista del receptor para GCs -RU486) conducía a un aumento dramático de citocinas proinflamatorias que en el grupo C57BL/6 aceleraba el desenlace fatal mientras que los animales BALB/c ahora todos experimentaban una enfermedad letal [70,71].

Es sabido que los aumentos en los niveles de GCs en relación con diferentes tipos de estrés, o su administración terapéutica, conducen a una involución tímica, habida cuenta de que los timocitos inmaduros son particularmente sensibles a la apoptosis inducida por GCs [17]. Este también fue el caso durante la infección experimental por *T. cruzi*, caracterizada por una atrofia tímica como resultado de una apoptosis masiva de células CD4+ CD8+ doble positivas con una pérdida progresiva de timocitos positivos simples CD4+ y CD8+ y células T reguladoras CD4+ FoxP3+ [70-72]. Por su parte, la ADx y/o la administración de RU486 protegía a los animales de este fenómeno [70,71].

Basados en que la suplementación con leptina a ratones en un entorno inflamatorio contrarrestó la involución tímica [73], posteriormente analizamos si la administración de esta adipocitocina podía aminorar la atrofia tímica presente en los animales infectados. El tratamiento resultó en una involución tímica aún mayor respecto de sus contrapartes no tratadas e infectadas, sugiriendo que la abundante producción de GCs de los ratones infectados anularía los efectos beneficiosos de la leptina sobre el tímico [74].

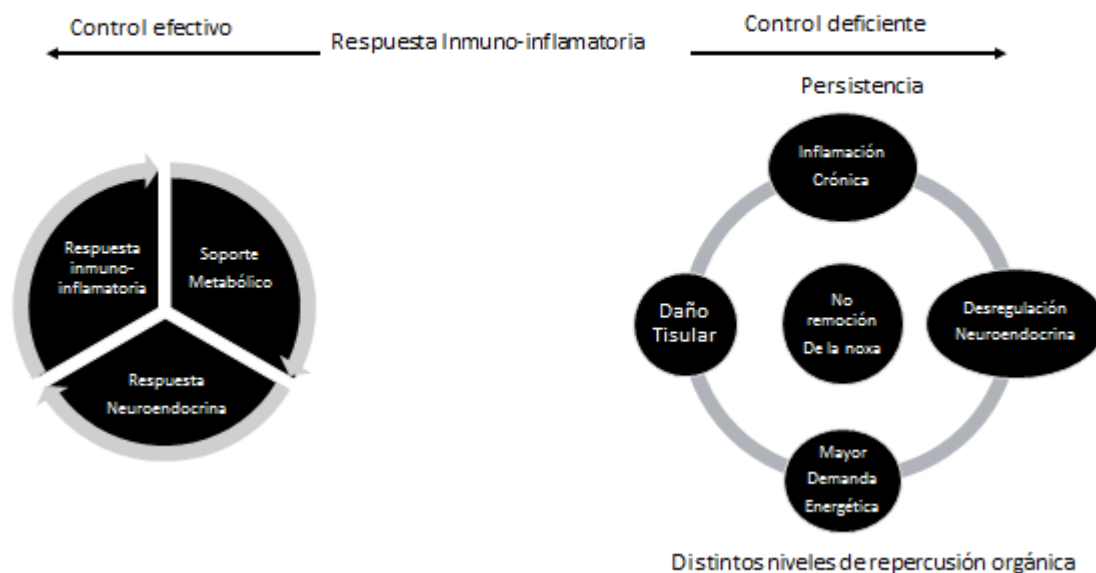
Como una citocina pleiotrópica, si bien el TNF- α es esencial para proteger contra *T. cruzi* vía de una mejor actividad tripanocida de los macrófagos, una producción desregulada del mismo puede ser igualmente perjudicial en la infección por *T. cruzi* [75,76]; sin dejar de lado que también ha sido vinculado a la apoptosis de timocitos corticales [77]. Consecuentemente, llevamos a cabo estudios en ratones C57BL/6 genéticamente deficientes para ambos receptores de TNF- α (TNFR1/2 KO). Dichos animales presentaron una mayor carga parasitaria con concentraciones incluso más altas de IL-1 β , al igual que de IL-6 e IFN- γ , a la par de una enfermedad mucho más agravada, caquexia, involución tímica y muerte prematura [71]. También se observaron cambios similares, pero menos significativos en ratones C57BL/6 genéticamente deficientes para cada receptor de TNF- α , siendo más pronunciados en ratones TNFR1 KO que TNF-R2 KO [71]. Además de la importancia del TNF-R1 en el control de la infección por *T. cruzi*, resultaba claro que el compromiso del timo no tenía que ver con esta molécula sino con los GCs [71].

Como fuera expuesto más arriba, el control de un proceso infeccioso implica un elevado gasto energético capaz de provocar una notable reducción del tejido adiposo, con las consiguientes anomalías metabólicas que a su vez pueden incidir negativamente sobre la enfermedad [3]. En consonancia con el estudio inicial de Tanowitz y col. donde un entorno metabólico desfavorable exacerbaba la infección experimental por *T. cruzi* [78], investigaciones posteriores, entre ellas las de nuestro grupo [74,79] evidenciaron la presencia de este tipo de alteraciones durante la infección aguda experimental por *T. cruzi*, por ejemplo, severa hipoglucemia, hipertrigliceridemia, pérdida muy acentuada de tejido adiposo (TA) y peso corporal con disminución del tamaño de los adipocitos y aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IFN- γ [74,78-82]. Sumado al hecho que *T. cruzi* infecta el TA al punto de constituir un reservorio de parásitos durante la fase crónica en ratones y humanos [79,83]. Estudios en torno al receptor gamma para los proliferadores de peroxisoma activados (PPAR- γ) que constituye un regulador fundamental de la adipogénesis [84], indicaron que su expresión aparecía disminuida durante la infección aguda severa por *T. cruzi* al igual que las principales enzimas involucradas en la lipólisis y lipogénesis [79,81].

También se constató una reducción en la presencia de leptina y adiponectina, sea en el TA o en circulación [74,78,79]. La adiponectina parece tener una acción sensibilizante a la insulina dado que a bajas concentraciones coexiste con elevados niveles glucémicos [85,86]. Aun así, el hecho de que en nuestro modelo se produzca una disminución de la adiposidad, severa hipoglucemia, en presencia de baja expresión de adiponectina en TA, ilustra la complejidad de las interacciones que subyacen en la patogénesis de la infección. En lo que hace a leptina su descenso con baja ingesta, reducción del peso corporal y aumento del gasto energético, plantea una desregulación del circuito de leptina y su receptor a nivel hipotalámico, durante esta infección aguda experimental [74]. Vale destacar que la administración de leptina en estos ratones incluso empeoró la inflamación y no logró normalizar los parámetros metabólicos [74].

Como una suerte de corolario, la información aportada ilustra a las claras el vínculo entre la alta demanda energética, el aumento exacerbado de citocinas proinflamatorias, y el desbalance de las interacciones immuno-endócrino-metabólicas con la gravedad de esta infección tripanosomiasica experimental. Alteraciones que en buena medida también se dan en el contexto de la enfermedad en el hombre.

Figura 1. La interrelación immuno-endócrina en procesos donde se consigue erradicar la noxa o bien en los cuales su perpetuación impone una desregulación con repercusión tisular y sistémica



A modo de conclusión

Con algunas disputas en torno a su autoría, desde hace mucho tiempo la inflamación sumó una quinta particularidad, *functio laesa*; que a la luz de los conocimientos actuales más bien podríamos redefinirla como pérdida o alteración de la función.

En la prosecución de protegenos contra una noxa, el organismo busca desarrollar una reacción inmuno-inflamatoria acorde, a la par de prevenir el daño colateral debido a una activación excesiva. El hecho de que los procesos orientados a asegurar una defensa exitosa devengan en estados patológicos cuando la causa no es erradicada (ver Figura 1), indica que los mecanismos evolutivos no necesariamente arriban a la solución más deseable para cada trastorno; pues entra a jugar una “negociación” entre las ventajas y desventajas de las alternativas disponibles, a menudo poco beneficiosas.

En esto de perpetuarnos debemos haber sido seleccionados positivamente para aspectos cruciales como defensa contra infecciones agudas, fuerza muscular, metabolismo y reproducción, entre otros. Al prolongarse la expectativa de vida los procesos inflamatorios de menor porte, pero más duraderos tuvieron cabida; para los cuales no contamos con esa suerte de arreglo evolutivo por lo que nuestros mecanismos adaptativos no sintonizan bien [5].

A la par de brindar explicaciones la investigación igualmente propone nuevos interrogantes, también presentes aquí y en varias direcciones. Desde su veta médica querríamos destacar dos aspectos. Por un lado, la posible existencia de un estado de refractariedad al accionar de los GCs, con estudios en curso al respecto, en función de algunas demostraciones previas que apuntan a una menor sensibilidad de las células inmunes a estos esteroides [90]. Por fuera de esto, la respuesta de fase aguda también tiene una repercusión conductual traducida en inactividad, letargo, desinterés por el entorno, reducción de la ingesta, somnolencia, y deterioro cognitivo. En el contexto de que muchos de los efectos conductuales están vinculados a la presencia de citocinas proinflamatorias, se ha comprobado que los trastornos depresivos de relevancia se acompañan concentraciones aumentadas de estos mediadores tanto en sangre periférica y el líquido cefalorraquídeo, así como de las concentraciones sistémicas de proteínas de fase aguda [3,91,92]. Consecuentemente, la inflamación puede formar parte de la red de eventos causales conducentes a este tipo de trastornos, lo cual podría tener relación con la presencia de trastornos depresivos observados en pacientes tuberculosos [revisado en 31], que ameritan estudios más pormenorizados en los distintos escenarios de base inmuno-inflamatoria crónica.

Finalmente, y para cerrar, hasta podríamos visualizar a la inflamación desde una perspectiva sinfónica. Un comienzo muy animado como el Allegro con fuoco de la sinfonía del nuevo mundo, que de llegar a controlar el proceso podríamos musicalizarlo con el Agitato del gran final que Mahler reservara para el Titán, cual suerte de espectacular victoria en su impetuoso frenesí. O del oscuro allegretto compuesto por Beethoven para su séptima, cuando la respuesta termina siendo parte del problema. Tampoco faltarán los desenlaces más sombríos perfectamente estampados en el doliente adagio lamentoso de la patética que acaba esfumándose en un pianissimo, o el final de la novena Mahleriana con su luctuosa coda, donde las cuerdas nos dejan oír un tema cada vez más lánguido hasta expirar.

El objetivo del arte y la ciencia no es otro que la persona humana, ¡cómo no vincularlos entonces!

Agradecimientos

El autor agradece la colaboración con distintos investigadores del Instituto de Inmunología como así también de colegas radicados en otros centros del país y el exterior (todos ellos figuran en las citas bibliográficas correspondientes a los trabajos publicados oportunamente).

Referencias

1. Medzhitov, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 140: 771-6, 2010.
2. Ahmed AU. An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Front Biol* 6: 274-81, 2011.
3. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 29: 247-64, 2009.
4. Hawiger J, Zienkiewicz J. Decoding inflammation, its causes, genomic responses, and emerging countermeasures. *Scand J Immunol* 90: e12812, 2009.

5. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell* 160: 816-27, 2015.
6. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860-7, 2006.
7. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 542: 177-85, 2017.
8. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805-20, 2010.
9. Wang X, Wang Y, Antony V, Sun H, Liang G. Metabolism-Associated Molecular Patterns (MAMPs). *Trends Endocrinol Metab* 31:712-24, 2020.
10. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol* 15: 493-518, 2020.
11. Brewer SM, Brubaker SW, Monack DM. Host inflammasome defense mechanisms and bacterial pathogen evasion strategies. *Curr Op Immunol* 60:63-70, 2019.
12. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* 277: 61-75, 2017.
13. Lochmiller RL, Deerenberg C. Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? *Oikos* 88: 87-98, 2000.
14. Sadd BM, Schmid-Hempel P. Principles of ecological immunology. *Evol Appl* 2: 113-21, 2009.
15. Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 32: 609-634, 2014.
16. Straub RH, Del Rey A, Besedovsky HO. Emerging concepts for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases: neuroendocrine-immune interactions and evolutionary biology. En: Ader R, ed. *Psychoneuroimmunology*. San Diego, CA: Elsevier –Academic Press, 217–32, 2007.
17. Besedovsky H, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and Hypothesis. *Endocr Rev* 17: 64-95, 1996.
18. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6: 318-28, 2006.
19. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol* 10: 1545, 2019.
20. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 17:233-47, 2017.
21. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol* 42: 669-680, 2020.
22. Vermees I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 15: 495-511, 2001.
23. Chu C, Artis D, Chiu IM. Neuro-immune Interactions in the tissues. *Immunity* 52: 464-74, 2020.
24. Talbot S, Foster SL, Woolf CJ. Neuroimmunity: physiology and pathology. *Annu Rev Immunol* 34: 421-47, 2016.
25. Lúies L, du Preez I. The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. *Clin Microbiol Rev* 33: e00036-20, 2020.
26. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary tuberculosis. *Microbiol Spectr* 5: TNMI7-0032-2016, 2017.
27. Ndlovu H, Marakalala MJ. Granulomas and inflammation: Host-directed therapies for tuberculosis. *Front Immunol* 7: 434, 2016.
28. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 31: 475–527, 2013.
29. Orme IM, Basaraba RJ. The formation of the granuloma in tuberculosis infection. *Semin Immunol* 26: 601-9, 2014.
30. Rook GA, Hernandez-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* 50: 259-284, 1996.
31. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. Adverse neuro-immune-endocrine interactions in patients with active tuberculosis. *Mol Cell Neurosci* 53: 77-85, 2013.
32. Martin CJ, Peters KN, Behar SM. Macrophages clean up: efferocytosis and microbial control. *Curr Op Microbiol* 17: 17-23, 2014.
33. del Rey A, Mahuad C, Bozza V, Bogue C, Farroni M, Bay ML, Bottasso OA, Besedovsky HO. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis. *Brain Behav Immun* 21: 171-9, 2007.

34. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: Anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 22: 20-32, 2015.
35. Hu X, Li WP, Meng C, Ivashkiv LB. Inhibition of IFN- γ signaling by glucocorticoids. *J Immunol* 170: 4833-9, 2003.
36. Wieggers GJ, Reul JM. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci* 9: 317-21, 1998.
37. Padgett DA, Loria RM. Endocrine regulation of murine macrophage function: effects of dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenediol. *J Neuroimmunol* 84: 61-8, 1998.
38. Kimura M, Tanaka S, Yamada Y, Kiuchi Y, Yamakawa T, Sekihara H. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor- α and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology* 139: 3249-53, 1998.
39. Dillon J. Dehydroepiandrosterone, Dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4: 377-85, 2005.
40. Bozza VV, D'Attilio L, Mahuad CV, Giri AA, del Rey A, Besedovsky H, Bottasso O, Bay ML. Altered Cortisol/DHEA ratio in tuberculosis patients and its relationship with abnormalities in the mycobacterial-driven cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol* 66: 97-103, 2007.
41. Mahuad C, Bay ML, Farroni MA, Bozza V, del Rey A, Besedovsky H, Bottasso OA. Cortisol and dehydroepiandrosterone affect the response of peripheral blood mononuclear cells to mycobacterial antigens during tuberculosis. *Scand J Immunol* 60: 639-46, 2004.
42. Toossi Z, Ellner JJ. The role of TGF beta in the pathogenesis of human tuberculosis. *Clin Immunol Immunopathol* 87: 107-14, 1998.
43. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 267: 543-60, 2010.
44. Philips L, Visser J, Nel R, Blaauw D. The association between tuberculosis and the development of insulin resistance in adults with pulmonary tuberculosis in the Western sub-district of the Cape Metropole region, South Africa: a combined cross-sectional, cohort study. *BMC Infect Dis* 17: 570, 2017.
45. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. *FASEB J* 17: 2176-83, 2003.
46. Mahuad C, Bozza V, Pezzotto SM, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A, Bottasso O. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with an immunoendocrine imbalance. *Neuroimmunomodulation* 14: 193-9, 2007.
47. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. The immune-endocrine-metabolic unit during human tuberculosis. *Current Immunol Rev* 6: 314-322, 2010.
48. Santucci N, D'Attilio L, Kovalevski L, Bozza V, Besedovsky H, del Rey A, Bay ML, Bottasso OA. A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 6(10), e26363, 2011.
49. D'Attilio L, Bozza VV, Santucci N, Bongiovanni B, Dídoli G, Radcliffe S, Besedovsky H, del Rey A, Bottasso O, Bay ML. Inhibition of DHEA production by factors released from M. tuberculosis-stimulated peripheral blood mononuclear cells is abrogated by transforming growth factor- β neutralization. *Ann NY Acad Sci* 1262: 1-9, 2012.
50. Bini EI, D'Attilio L, Marquina-Castillo B, Mata-Espinosa D, Díaz A, Marquez-Velasco R, Gamboa-Domínguez A, Bay ML, Hernández- Pando R, Bottasso O. The implication of pro-inflammatory cytokines in the impaired production of gonadal androgens by patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* 95: 701-6, 2015.
51. Bauer M, Wieck A, Petersen LE, Baptista TSA. Neuroendocrine and viral correlates of premature immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 1351: 11-21, 2015.
52. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1153: 139-52, 2009.
53. D'Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. Tuberculosis, the disrupted immune-endocrine response and the potential thymic repercussion as a contributing factor to disease physiopathology. *Front Endocrinol* 9: 214, 2018.

54. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 375: 1388–402, 2010.
55. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *J Am Acad Physician Assist* 31: 30–3, 2018.
56. Poveda C, Fresno M, Gironès N, Martins-Filho OA, Ramírez JD, Santi-Rocca J, Marin-Neto JA, Morillo CA, Rosas F, Guhl F. Cytokine profiling in chagas disease: Towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (A benefit trial sub-study), *PLoS One* 9(3):e91154, 2014.
57. Dutra WO, Menezes CAS, Magalhães LMD, Gollob KJ. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunol* 36: 377-87, 2014.
58. Pérez AR, Silva-Barbosa SD, Berbert LR, Revelli S, Beloscar J, Savino W, Bottasso O. Immunoneuroendocrine alterations in patients with progressive forms of chronic Chagas disease. *J Neuroimmunol* 235: 84-90, 2011.
59. González F, Villar S, D’Attilio L, Leiva R, Marquez J, Lioi S, Beloscar J, Bottasso O, Perez AR. Dysregulated network of immune, endocrine and metabolic markers is associated to more severe human chronic chagas cardiomyopathy, *Neuroimmunomodulation* 25: 119-28, 2018.
60. Chen CCG, Parker CR. Adrenal androgens and the immune system. *Semin Reprod Med* 22: 369-77, 2004.
61. Santos CD, Toldo MPA, Santello FH, Filipin MDV, Brazão V, do Prado Júnior JC. Dehydroepiandrosterone increases resistance to experimental infection by *Trypanosoma cruzi*, *Vet Parasitol* 153: 238-43, 2008.
62. Santos CD, Toldo MPA, Levy AMA, Kawasse LM, Zucoloto S, do Prado JC. Dehydroepiandrosterone affects *Trypanosoma cruzi* tissue parasite burdens in rats. *Acta Trop* 102: 143-50, 2007.
63. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* 71: 298-306, 2012.
64. Barbosa-Ferreira JM, Mady C, Ianni BM, Lopes HF, Ramires FJA, Salemi VMC, Grupi CJ, Hachul DT, Fernandes F. Dysregulation of autonomic nervous system in chagas’ heart disease is associated with altered adipocytokines levels. *PLoS One* 10(7): e0131447, 2015.
65. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, Schoene N, Adams V, Gielen S, Erbs S, Moebius-Winkler S, Schuler G. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 5: 33-40, 2003.
66. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med* 17: 206-11, 2007.
67. Barretto ACP, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas’ disease. *Am Heart J* 111: 307-12, 1986.
68. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 174: 3137-42, 2005.
69. Roggero E, Perez A, Tamae-Kakazu M, Piazzon I, Nepomnaschy I, Wietzerbin J, Serra E, Revelli SS, Bottasso O. Differential susceptibility to acute *Trypanosoma cruzi* infection in BALB/c and C57BL/6 mice is not associated with a distinct parasite load but cytokine abnormalities. *Clin Exp Immunol* 128: 421-8, 2002.
70. Roggero E, Pérez AR, Tamae-Kakazu M, Piazzon I, Nepomnaschy I, Besedovsky HO, Bottasso OA, del Rey A. Endogenous glucocorticoids cause thymus atrophy but are protective during acute *Trypanosoma cruzi* infection. *J Endocrinol* 190: 495-503, 2006.
71. Pérez AR, Roggero E, Nicora A, Palazzi J, Besedovsky HO, del Rey A, Bottasso OA. Thymus atrophy during *Trypanosoma cruzi* infection is caused by an immuno-endocrine imbalance. *Brain Behav Immun* 21: 890-900, 2007.
72. González FB, Calmon-Hamaty F, No Seara Cordeiro S, Fernández Busy R, Spinelli SV, D’Attilio L, Bottasso O, Savino W, Cotta-de-Almeida V, Villar SR, Pérez AR. *Trypanosoma cruzi* Experimental Infection Impacts on the Thymic Regulatory T Cell Compartment. *PLoS Negl Trop Dis* 10(1): e0004285, 2016.
73. Gruver AL, Ventevogel MS, Sempowski GD. Leptin receptor is expressed in thymus medulla and leptin protects against thymic remodeling during endotoxemia induced thymus involution, *J Endocrinol* 203: 75-85, 2009.
74. Manarin R, Villar SR, Fernández Busy R, González FB, Deschutter EV, Bonantini AP, Roggero E, Pérez AR, Bottasso O. Reciprocal influences between leptin and glucocorticoids during acute *Trypanosoma cruzi* infection, *Med Microbiol Immunol* 202: 339-52, 2013.

75. Truyens C, Torrico F, Angelo-Barrios A, Lucas R, Heremans H, De Baetselier P, Carlier Y. The cachexia associated with *Trypanosoma cruzi* acute infection in mice is attenuated by anti-TNF-alpha, but not by anti-IL-6 or anti-IFN-gamma antibodies. *Parasite Immunol* 17: 561-8, 1995.
76. Roggero E, Piazzon I, Nepomnaschy I, Perez A, Velikovskiy A, Revelli S, Bottasso O. Thymocyte depletion during acute *Trypanosoma cruzi* infection in C57BL/6 mice is partly reverted by lipopolysaccharide pretreatment. *FEMS Immunol Med Microbiol* 41: 123-31, 2004.
77. Pérez AR, Silva-Barbosa SD, Roggero E, Calmon-Hamaty F, Villar SR, Gutierrez FR, Silva JS, Savino W, Bottasso O. Immunoendocrinology of the thymus in Chagas disease. *Neuroimmunomodulation* 18: 328-38, 2011.
78. Tanowitz HB, Amole B, Hewlett D, Wittner M. *Trypanosoma cruzi* infection in diabetic mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82: 90-3, 1988.
79. González FB, Villar SR, Toneatto J, Pacini MF, Márquez J, D'Attilio L, Bottasso OA, Piwien-Pilipuk G, Pérez AR. Immune response triggered by *Trypanosoma cruzi* infection strikes adipose tissue homeostasis altering lipid storage, enzyme profile and adipokine expression. *Med Microbiol Immunol* 208: 651-66, 2018.
80. Combs TP, Nagajyothi, Mukherjee S, De Almeida CJD, Jelicks LA, Schubert W, Lin Y, Jayabalan DS, Zhao D, Braunstein VL, Landskroner-Eiger S, Cordero A, Factor SM, Weiss LM, Lisanti MP, Tanowitz HB, Scherer PE. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. *J Biol Chem* 280:24085-94, 2005.
81. Nagajyothi F, Weiss LM, Zhao D, Koba W, Jelicks LA, Cui MH, Factor SM, Scherer PE, Tanowitz HB. High fat diet modulates *Trypanosoma cruzi* infection associated myocarditis. *PLoS Negl Trop Dis* 8(10): e3118, 2014.
82. Nagajyothi F, Kuliawat R, Kusminski CM, Machado FS, Desruisseaux MS, Zhao D, Schwartz GJ, Huang H, Albanese C, Lisanti MP, Singh R, Li F, Weiss LM, Factor SM, Pessin JE, Scherer PE, Tanowitz HB. Alterations in glucose homeostasis in a murine model of Chagas disease. *Am J Pathol* 182: 886-94, 2013.
83. Matos Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira Andrade L, Nagajyothi F, Scherer PE, Teixeira MM, Tanowitz HB. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect* 13: 1002-5, 2011.
84. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ . *Annu Rev Biochem* 77:289-312, 2008.
85. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7: 947-53, 2001.
86. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai F, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-6, 2001.
87. Suarez GV, Vecchione MB, Angerami MT, Sued O, Bruttomesso AC, Bottasso OA, Quiroga MF. Immunoendocrine interactions during HIV-TB coinfection: implications for the design of new adjuvant therapies. *Biomed Res Int* 2015: 461093, 2015.
88. González FB, Villar SR, Pacini MF, Bottasso OA, Pérez AR. Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental *T. cruzi* infection: New clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1866: 165642; 2020.
89. Bottasso O. Chronic infections and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the context of immune-mediated inflammation. *Adv Neuroimm Biol* 7: 89-99, 2018.
90. D'Attilio L, Trini E, Bongiovanni B, Dídoli G, Gardeñez W, Nannini LJ, Giri A, Bottasso OA, Bay ML. mRNA expression of alpha and beta isoforms of glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear cells of patients with tuberculosis and its relation with components of the immunoendocrine response. *Brain Behavior Immun* 25: 461-467, 2011.
91. Miller AH, Maletic V, Raison, CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65: 732-41, 2009.
92. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry* 20: 32-47, 2015.