

Papel de los estresantes inmunológicos en la inmunodeficiencia

ROBERTO GIRALDO

Se reseñan los postulados fundamentales de las dos hipótesis actuales sobre las causas del SIDA: La infecciosa-viral y la tóxico-nutricional; se analiza el concepto moderno de inmunotoxicología como una nueva rama del saber. Se describen las acciones adversas, sobre las células y las reacciones metabólicas inmunocompetentes, de los estresantes inmunológicos de origen químico, físico, biológico, mental y nutricional. Los principales efectos tóxico-degenerativos de los estresantes inmunológicos sobre el funcionamiento del sistema inmune se llevan a cabo mediante una variedad de mecanismos de óxidoreducción, que se describen con pormenores. Se incluye una bibliografía extensa para profundizar en estos temas, como forma de preparación para discutir acerca de las causas del SIDA, una de las polémicas científicas más fascinantes de nuestra época.

PALABRAS CLAVE

**INMUNOTOXICOLOGÍA
ESTRESANTES INMUNOLÓGICOS
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
RADICALES LIBRES**

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL/OCUPACIONAL/SOCIAL

INTRODUCCIÓN

A la mayoría de los investigadores sobre el SIDA, trabajadores de la salud, periodistas y al público en general no se les ha permitido enterarse de la discusión que se está dando desde hace 9 años acerca de las causas del SIDA (1-6).

En el momento actual hay dos escuelas de pensamiento para explicar las causas y patogénesis de este síndrome:

a) La hipótesis del VIH-SIDA: Se acepta oficialmente en el mundo entero que el SIDA es causado por un retrovirus denominado VIH o virus de la inmunodeficiencia humana. Esta hipótesis se basa en la supuesta existencia de una asociación entre el virus y la enfermedad (7-12). Todos los postulados de esta hipótesis infecciosa están llenos de errores que han

DOCTOR ROBERTO GIRALDO MOLINA, Médico Internista e Infectólogo, 36-25 29th Street, Long Island City, NY, 11106, EE.UU.

sido descritos y analizados muchas veces por varios autores en diferentes países (3,13-23).

b) La hipótesis no infecciosa: Se basa en que el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida cumple mucho mejor los requisitos de la epidemiología descriptiva, analítica y experimental para ser una enfermedad tóxico-degenerativa (24-27) que los de la epidemiología de las enfermedades infecciosas (3,28-30). Esta hipótesis considera que:

1. El VIH no tiene ningún papel causal en el SIDA y podría ser un oportunista, un marcador de inmunodeficiencia o un indicador del abuso de drogas.

2. El SIDA no es una enfermedad viral ni infectocontagiosa ni se transmite sexualmente.

3. El SIDA es un síndrome tóxico-nutricional causado por factores de riesgo no contagiosos y asociados a las condiciones de vida.

Duesberg ha sido el principal defensor de esta hipótesis con artículos científicos bien documentados, el primero de los cuales apareció en *Cancer Research* (1). Él prefiere llamar a esta hipótesis alterna como la "hipótesis drogas-SIDA" para enfatizar la conexión del uso de drogas de la calle y afrodisíacos con el SIDA en Estados Unidos y Europa (14). Postula que el SIDA del África no está relacionado con el de los países occidentales; aquél sería causado por la desnutrición, las infecciones, los parásitos y las pobres condiciones sanitarias (14,28,31). Para los pacientes hemofílicos con SIDA propone la hipótesis de las "proteínas extrañas" (32). También ha escrito para la población general acerca de estas hipótesis alternas sobre las causas del SIDA (33,34). Como consecuencia, ha ganado una reputación internacional al defender durante años con coraje científico una visión diferente y objetiva de las causas del SIDA, lo cual motivó que la revista *Science* escribiera recientemente acerca de "El fenómeno Duesberg" (5).

Un número creciente de investigadores comparte los puntos de vista de esta propuesta. Por ejemplo, Mullis (35) dice que "...no hay un organismo único que sea la causa del SIDA...". Papadopoulos-Eleopoulos ha venido proponiendo que tal causa son los agentes oxidantes (18,36,37). Lauritsen ha sido un soporte permanente de la hipótesis no viral y afirma que el SIDA es causado por una suma de agentes (15); prefiere llamar a esta alternativa la hipótesis de "a riesgo de SIDA", que es también el nombre que le

da Duesberg. Koliadin (21) es otro adherente de esta propuesta. Lamka (22) afirma que el VIH podría ser un simple artefacto de laboratorio. Lang (38) también propone una posibilidad no infecciosa para el SIDA. Quien esto escribe ha sostenido por muchos años que el SIDA no es una enfermedad infectocontagiosa ni se transmite sexualmente, sino que es un síndrome tóxico-nutricional causado por el alarmante incremento mundial de estresantes para el sistema inmunológico, y que ocurre en los grupos de riesgo actuales porque están más expuestos a dichos agentes (30,39,40). Además piensa que la presencia del VIH en el SIDA es una luz para entender el origen de los virus en la naturaleza (23).

Root-Bernstein, Sonnabend y Stewart (19,20,41,42) defienden una posibilidad alterna para las causas del SIDA; le dan una explicación multifactorial al síndrome pero aceptan un papel causal para el VIH.

Los defensores de la hipótesis no infecciosa del SIDA se han asociado en el "Grupo para la reconsideración científica de la hipótesis VIH-SIDA", el cual ha venido extendiéndose a todos los continentes (43,44).

EL CONCEPTO DE INMUNOTOXICOLOGÍA

Se define la inmunotoxicología como "el estudio de los efectos de tóxicos sobre el sistema inmunológico" (45).

A pesar de que desde finales del siglo pasado hay publicaciones de estudios de las acciones de tóxicos sobre el sistema inmune (46), sólo en la década de los años setenta de este siglo se acuñó el término inmunotoxicología (47,48). La observación de muchos granjeros de Michigan, que manifestaron deterioro de sus funciones inmunes después de haber sido expuestos a un químico industrial, fue la campana de alerta para toxicólogos y otros investigadores (49). Se había iniciado una nueva era en la historia de las enfermedades del hombre.

La rápida y extensa importancia que ha adquirido la inmunotoxicología puede deducirse de varias reuniones internacionales que se han organizado sobre ella en los últimos años (50,51); a través de libros sobre el tópico (45,52,54) así como por la abundancia de reportes sobre envenenamientos del sistema inmunológico (55,57).

Igual que al analizar cualquier problema de salud, en inmunotoxicología deben tenerse en cuenta los diferentes factores relacionados con el agente estresante del sistema inmunológico mismo, con el huésped y con el medio ambiente en el cual ocurre el supuesto envenenamiento (26,58,59). De esta manera, hay que enfatizar los aspectos que deben considerarse en el momento de estudiar el potencial inmunotóxico de una condición estresante: El tipo de tóxico, la duración, vía, nivel y frecuencia de la exposición, la susceptibilidad del huésped dada por la edad, el sexo, el estado nutricional, el de salud y el fisiológico incluyendo embarazo y lactancia; el estado de desintoxicación, la capacidad de respuesta de los tejidos expuestos, la personalidad y la genética (24,60). Deben analizarse con esmero las características económicas, políticas, sociales y culturales del medio ambiente en el cual se desarrolla el evento potencialmente inmunotóxico.

En toxicología, algunos efectos agudos siguen muy de cerca a la exposición, pero más frecuentemente ocurren meses y aun décadas después de ella (61). Además, al conducir análisis e interpretaciones toxicológicas, es primordial mantener en mente que en la gran mayoría de las condiciones que afectan la salud humana, incluyendo los envenenamientos agudos, subagudos y crónicos, intervienen múltiples factores o causas (25,27,62-65).

En la práctica del cuidado de la salud es necesario, hoy más que antes, estar preparados para nuevas asociaciones entre exposición y enfermedad. Debe prestarse cuidadosa atención a la aparición de brotes de cualquier enfermedad nueva o rara en grupos no usuales, que pueda estar relacionada con la exposición a agentes tóxicos (66).

Cabe recordar algunos conceptos básicos sobre estrés y agentes estresantes: Selye (67), quien introdujo el término estrés, comenzó en 1936 a documentar la influencia de estímulos externos o estresantes sobre la fisiología. Describió "un síndrome producido por diversos agentes nocivos" que más tarde sería conocido como "respuesta al estrés", "síndrome general de adaptación" o "enfermedades de adaptación" (68,69). La definición de Selye sobre el estrés (respuesta al estrés) permanece válida hoy: "Aquello que no es específico (que es común) y que resulta de cualquier demanda o exigencia al cuerpo, siendo su efecto mental o somático" (70).

Toda respuesta al estrés tiene tres etapas fundamentales que dependen del tipo, dosis y duración del estímulo (70), a saber:

Primera: De alarma

Segunda: De adaptación o resistencia

Tercera: De agotamiento

Por estresantes inmunológicos se entiende aquellos estímulos externos que potencialmente pueden generar respuestas celulares y reacciones metabólicas del sistema inmunológico (50,70). Tienen diferentes orígenes y se denominan en consecuencia estresantes químicos, físicos, biológicos, mentales y nutricionales.

Son fuentes potenciales y frecuentes de los diversos estresantes inmunológicos para el ser humano, en mayor o menor medida, las siguientes: Las contaminaciones ambiental (54,56,71), ocupacional (72) y "social" (73,76), las condiciones y hábitos de vida (73,74,76,77) y las intervenciones terapéuticas (45,53).

Los estresantes mencionados pueden estimular el desarrollo de dos clases de enfermedades de adaptación (respuestas al estrés) del sistema inmunológico:

a. Enfermedades por exceso, tales como las condiciones de hipersensibilidad manifestadas por alergias (78) y las enfermedades autoinmunes (79).

b. Enfermedades por defecto como las inmunodeficiencias adquiridas, manifestadas principalmente por disminución de la resistencia a las infecciones (80), aumento de la frecuencia de tumores (81) y una gama de alteraciones metabólicas (82).

Estresantes químicos e inmunodeficiencia

Hay un aumento constante del número de sustancias químicas que pueden alterar el funcionamiento del sistema inmunológico. Su presencia se está incrementando permanentemente en el hogar, en el lugar de trabajo, en la comunidad y en el medio ambiente en general (39,55,71,83,84).

Los medicamentos son una fuente significativa de estresantes inmunológicos (45,53). Se han descrito propiedades inmunotóxicas en todas y cada una de las medicinas de los siguientes grupos: Antibióticos, antivirales, antimicóticos y antiparasitarios; tranquilizantes, antiscópticos, antiepilépticos, antiparkinsonianos y anestésicos; antihipertensivos,

antianginosos y antiarrítmicos; medicamentos gastrointestinales; antidiabéticos, antitiroideos y hormonas sexuales incluyendo los contraceptivos orales; antialérgicos, broncodilatadores, anticoagulantes, expansores del plasma, factores de coagulación e inhibidores de la agregación plaquetaria; antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, antiartríticos y medicinas para la gota; también en las medicinas inmunosupresoras e inmunomoduladoras como las antitumorales y los medicamentos para evitar el rechazo de trasplantes (45,53,85-87).

Se ha documentado muy sólidamente la inmunotoxicidad de la AZT y se ha advertido varias veces su papel como factor causal en la patogénesis del SIDA (14,15,88-90).

Muchos de los contaminantes ambientales provenientes de la industria química son fuente importante de anomalías de la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos, de la producción y actividad de las citoquinas, la producción de anticuerpos, la fagocitosis, la actividad de las células asesinas, el complemento, etc. (55,84). También se han encontrado propiedades inmunotóxicas prácticamente en todas las sustancias químicas probadas de cada uno de los siguientes grupos: Metales pesados, pesticidas, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, alcoholes, fenoles y derivados, contaminantes del aire incluyendo los gases producidos por diferentes motores, dióxido de nitrógeno, ozono, ácido sulfúrico y en los aditivos y preservativos de alimentos (45,53,91).

Desde finales del siglo pasado y comienzos del presente se han estado documentando los efectos adversos del alcohol y las drogas de la calle sobre diferentes propiedades del sistema inmunológico (46,92). Muchas evidencias demuestran la inmunotoxicidad del tabaco, el alcohol, la marihuana, la cocaína, la heroína, los nitritos de amilo y butilo, las anfetaminas, las cualonas y otras drogas similares (77,93-101). Inclusive la metadona, frecuentemente usada en el tratamiento de la drogadicción, es un potente inmunosupresor (102,103).

En las personas adictas a drogas sicotrópicas se encuentran alteraciones de diferentes parámetros inmunológicos, principalmente disminución de los linfocitos CD4+, inversión de la relación T4/T8, aumento de complejos inmunes circulantes e hiperinmunoglobulinemia (96,104-107). También se conocen los efectos dañinos para el sistema inmu-

nológico del feto del uso de drogas durante el embarazo (108).

Los efectos adversos de las drogas "recreacionales" sobre el sistema inmunológico constituyen algunas de las bases científicas para postular la "hipótesis drogas-SIDA" (3,14,109).

Hay evidencias de que los estresantes químicos actúan como radicales libres de por sí o que son capaces de estimular la producción de los mismos; éste sería el mecanismo molecular del daño causado por ellos a las funciones inmunológicas (110-113).

Estresantes físicos e inmunodeficiencia

Una documentación creciente muestra cómo diferentes tipos de estresantes físicos pueden causar daños significativos al sistema inmunológico. Por ejemplo, se han estudiado en detalle las radiaciones ionizantes. Se sabe que los linfocitos son mucho más radiosensibles que los macrófagos y las células plasmáticas (114). Hay una relación directamente proporcional entre las alteraciones de las células inmunocompetentes y la cantidad de radiación que reciben (115). Es bien sabido que las víctimas de radiaciones ionizantes mueren con mucha frecuencia de infecciones (116).

Se ha implicado la radiación ultravioleta en inmunodeficiencias locales y sistémicas (117). Se sabe, por ejemplo, que la exposición a ella produce disminución en los recuentos de linfocitos T4 e inversión de la relación T4/T8 (113). Este tipo de radiación disminuye, además, los niveles de enzimas antioxidantes de la piel, a la vez que aumenta los de hidroperóxidos grasos (118). La exposición a la luz ultravioleta también disminuye los niveles de carotenos del plasma, conocidos como potentes antioxidantes (119). De otro lado, se conoce que los betacarotenos de la dieta pueden prevenir las alteraciones inmunológicas inducidas por radiaciones ultravioleta (120).

Se ha encontrado que la exposición a radiaciones no ionizantes como los campos electromagnéticos, la luz visible, las radiofrecuencias y microondas, los láseres, las radiaciones de frecuencias baja y extremadamente baja, incrementa el riesgo de enfermedades degenerativas y de ciertos cánceres (121-125). Las patologías relacionadas con este tipo de estresantes físicos apenas se comienzan a estudiar pero ya se han publicado libros sobre este

problema de salud pública (126). Sin embargo, todavía hay carencia de estudios concernientes a los efectos de las radiaciones no ionizantes sobre las células y reacciones inmunocompetentes.

Se han encontrado conexiones entre estresantes físicos como la vibración, el calor y la altura y enfermedades degenerativas en las cuales el sistema inmunológico tiene un papel protector importante (127-129). Se ha visto, además, que existe una relación ocupacional entre varias alteraciones funcionales de los linfocitos y otros leucocitos y el trabajo de los astronautas (130).

Varias investigaciones muestran claramente que los diferentes estresantes físicos, tan frecuentes hoy en el ecosistema humano, infligen daños celulares y metabólicos, a través de mecanismos de oxidorreducción por medio de radicales libres (110,113,132,133).

Estresantes biológicos e inmunodeficiencia

Una gran variedad de estresantes de origen biológico puede causar inmunodeficiencia. Por ejemplo, se sabe que el semen humano posee propiedades inmunogénicas capaces de inducir un estímulo crónico del sistema inmunológico con una subsecuente inmunosupresión (133,134). El mismo efecto se ha comprobado en animales de experimentación (135,136). Se ha propuesto que el mecanismo íntimo causal de este fenómeno es una autoinmunidad linfocitotóxica (137). Debe recordarse que las relaciones anales pasivas, conocidas también como in-seminaciones rectales, han sido reconocidas como un factor de alto riesgo para SIDA (138,140), aun en individuos VIH negativos (141).

Se conocen también las propiedades inmunosupresoras de la sangre total y de muchos de sus componentes (142,143). Estas propiedades han sido de utilidad en medicina de trasplantes (144). Es importante recordar que en varias oportunidades se ha propuesto que las anormalidades inmunológicas frecuentes en personas con hemofilia, son secundarias a las propiedades inmunogénicas de las proteínas extrañas de la sangre total y del factor VIII comercial (142,143,145-152). Se sabe además que las alteraciones inmunológicas de los pacientes con hemofilia son directamente proporcionales a la cantidad de terapia recibida durante la vida (149,153,154). También es importante anotar que se

ha descrito muchas veces un estado de inmunodeficiencia en individuos con hemofilia que son VIH negativos (148,150,155,156). De otro lado, no se ha encontrado inmunodeficiencia en pacientes con hemofilia tratados con factor VIII purificado (140,157,158). Estos hechos son algunas de las bases para proponer la "hipótesis de las proteínas extrañas" en el SIDA que ocurre en personas con hemofilia (32).

Los estados de inmunodeficiencia relacionados con enfermedades infecciosas son particularmente interesantes. Es bien conocido, por ejemplo, que algún grado de inmunodeficiencia local o sistémica por parte del huésped es siempre un requisito previo antes de que cualquier agente infeccioso pueda desarrollar su potencial patogénico (29,80,159). Además, un estado de inmunosupresión de diferente duración y cuantía, especialmente de la inmunidad celular, se genera en el curso de las enfermedades infecciosas (159), especialmente en las intracelulares como gonorrea, listeriosis, legionelosis, brucelosis, infecciones por *Chlamydia*, *Yersinia*, *Mycoplasma* y *Rickettsia*, en salmonelosis, tularemia y en todas las enfermedades virales (160,161). Un estado de inmunodeficiencia es la regla en infecciones con organismos polinmunogénicos que transcurren con formación de granulomas, tales como infecciones por espiroquetas (sífilis, bejel, frambesia y carate); micobacterias (tuberculosis, lepra); hongos (esporotricosis, cromomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, mucormicosis, candidiasis y aun en dermatomicosis); protozoos (toxoplasmosis, malaria, leishmaniosis, tripanosomiasis, amebiasis, giardiasis, pneumocistosis); helmintos (cisticercosis, hidatidosis, filariasis, esquistosomiasis, infestaciones con platelmintos, toxocariasis y algunas helmintiasis intestinales) (161-164).

Es importante anotar que se ha implicado a diferentes radicales libres en la generación de las inmunodeficiencias que ocurren durante las enfermedades infecciosas y después de ellas (165-167).

Estresantes mentales e inmunodeficiencia

Desde los tiempos de Galeno (200 aC), ha sido del dominio público que la mente puede influenciar

el cuerpo (168), particularmente en asuntos relacionados con el sistema inmunológico (169,170). Se han descrito alteraciones inmunológicas en personas que se encuentran bajo diversas circunstancias de estrés sicosocial (171). Por ejemplo, la ansiedad y la depresión disminuyen los recuentos y funciones de los linfocitos (172). Se ha observado que el estrés académico disminuye la actividad de las células asesinas, la blastogénesis y la producción de interferón (173). La separación de seres queridos induce disminución de la proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos así como de la actividad de las células asesinas (174). El estrés mental altera seriamente la capacidad de reparación del ADN por parte de los linfocitos (175). Abundan las evidencias en el mismo sentido (73,74,176,177).

Los mecanismos íntimos por medio de los cuales el estrés mental causa inmunodeficiencia se han venido aclarando en las últimas décadas (73,74,169,176-186). La siguiente es una propuesta al respecto:

Los cambios principales durante una respuesta a situaciones de estrés mental ocurren en el eje hipotálamo- pituitaria-suprarrenales (187,188). Durante la respuesta a la ansiedad, la depresión o el pánico hay activación en el hipotálamo de ciertos neurotransmisores como norepinefrina, acetilcolina, GABA y serotonina (189). El hipotálamo aumenta entonces la síntesis y liberación del factor liberador de corticotropina, el cual estimula la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) por la pituitaria (189). La ACTH a su turno estimula la producción suprarrenal de corticosteroides y catecolaminas (188). Se sabe que los corticosteroides de origen endógeno regulan los recuentos y funciones de los linfocitos (190). Por ejemplo, el incremento endógeno de cortisol, como ocurre durante la respuesta al estrés, induce linfocitopenia (191). Por otro lado, los corticosteroides incrementan también los niveles séricos de adenil ciclasa (AMP cíclico) (192). Se ha demostrado que los niveles normales de esta sustancia estimulan la diferenciación de linfocitos inmaduros pero si están elevados inhiben la maduración y diferenciación linfocitarias (192). Tanto en personas normales como en individuos neuróticos la adenil ciclasa sérica aumenta durante la respuesta al estrés mental (193). Se sabe, además, que la adenil ciclasa antagoniza a la interleuquina 2 (194), citoquina que juega un papel crítico en la activación y diferencia-

ción de los linfocitos (195). Las catecolaminas que se liberan durante la respuesta al estrés también incrementan los niveles de adenil ciclasa (196). Por último, se ha demostrado que las endorfinas y encefalinas que libera la pituitaria durante la respuesta al estrés también son inmunomoduladores importantes (197). Generalizando, se puede afirmar que las endorfinas disminuyen las funciones de los linfocitos (198) mientras que las encefalinas las incrementan (197).

Es de particular importancia anotar que, a lo largo de toda la cadena de reacciones metabólicas que ocurre durante las respuestas al estrés, se producen variados radicales libres principalmente agentes oxidantes (110,112,113).

Hoy se conoce claramente que los linfocitos pueden producir toda clase de hormonas y neurotransmisores y no, como se pensaba originalmente, que sólo las glándulas endocrinas producían hormonas y sólo las neuronas generaban neurotransmisores (187,199). Al mismo tiempo, los linfocitos poseen receptores para toda clase de hormonas y neurotransmisores, inclusive para endorfinas y encefalinas (201). Además, las neuronas y células de las glándulas endocrinas tienen receptores para linfoquinas (200, 201). Por tanto, el cerebro, la mente, las glándulas endocrinas y los tejidos linfoides se encuentran interconectados bioquímicamente (202-205) para estructurar una porción críticamente importante de nuestros mecanismos de defensa.

Es importante mantener en mente que los diferentes agentes estresantes comparten mecanismos muy similares durante cualquier respuesta al estrés que induzcan y, lógicamente, las consecuencias de estas respuestas son también muy similares (30,70,206).

Recuérdese que se ha postulado muchas veces el concepto del estrés mental como agente inmunosupresor, en relación con el comienzo, curso y pronóstico del SIDA (15,171,207,209).

Estresantes nutricionales e inmunodeficiencia

A mediados del siglo pasado ya había estudios que mostraban los efectos nocivos de la desnutrición sobre los órganos linfoides (210). El tejido linfoide es particularmente vulnerable a los efectos dañinos de la desnutrición, de tal manera que su atrofia es un hallazgo prominente en ésta (211).

Se sabe muy bien que la división celular es una característica muy singular del funcionamiento de las células inmunocompetentes (195). Todas las células inmunes y sus productos, tales como interleuquinas, interferones y complemento, dependen de procesos metabólicos que requieren varios nutrientes como cofactores críticos para la división celular y para sus actividades y acciones (211). La gran mayoría de los mecanismos de defensa del huésped se alteran en los síndromes de desnutrición proteico-calórica, al igual que durante las deficiencias de vitaminas y de minerales traza (212).

Los pacientes con desnutrición proteico-calórica muestran disminución significativa de la sensibilidad cutánea retardada, poca proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos, baja síntesis de ADN en los linfocitos, disminución del número de linfocitos formadores de rosetas, alteración de la maduración linfocitaria vista a través de un incremento en la actividad de la deoxirribonucleotidil transferasa, disminución del factor tímico, menor cantidad de células CD4+, disminución de la relación CD4+/CD8+, alteración de la producción de interferón gama e interleuquina 2 y de la actividad del complemento (especialmente disminución de C3, C5, factor B y actividad hemolítica total), pobre respuesta secundaria de anticuerpos a ciertos antígenos, disminución de la afinidad de los anticuerpos, alteración de la respuesta de inmunoglobulina A secretoria y disfunciones fagocitarias (211).

La desnutrición humana generalmente es un síndrome compuesto por múltiples deficiencias. Sin embargo, ocurren carencias aisladas de micronutrientes. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina A se traduce en disminución del peso del timo y de la proliferación linfocítica, alteraciones de las células asesinas y los macrófagos y aumento de la adherencia bacteriana a las células epiteliales (213). La de vitamina B6 produce fallas de varios componentes de la respuesta inmune humoral y celular (214). La de vitamina C altera la fagocitosis (215) y causa disfunciones de todas las reacciones inmunes mediadas por células (216). La de vitamina E también altera las respuestas inmunológicas (211). El déficit de zinc genera atrofia linfoide, reduce las actividades linfocíticas y la respuesta a la sensibilidad cutánea retardada (211). El de cobre y selenio altera varias funciones de los linfocitos T y B (217). Las deficiencias en la dieta de ciertos aminoácidos

como glutamina y arginina también producen alteraciones inmunológicas (211). Hay, además, mucha documentación que implica al exceso en la ingesta de grasa en alteraciones inmunológicas (218).

Es importante recordar que la desnutrición intrauterina causa inmunosupresión prolongada o permanente (219,220). Además debe anotarse que, al nivel molecular, el daño de las células y reacciones inmunocompetentes, secundario a diferentes deficiencias nutricionales (de vitaminas A,C y E, zinc, cobre y selenio), es causado por el incremento de radicales libres que causan estrés oxidativo (113,187,211). El potencial del daño infligido por radicales libres depende en gran medida del nivel de ácidos grasos potencialmente oxidables de la dieta (113). Se sabe que las dietas ricas en estos ácidos son muy inmunosupresoras (113). Las grasas de la dieta pueden sufrir oxidación mediada por radicales libres aun antes de la ingestión, como ocurre en los alimentos que se fríen (113). En consecuencia, los animales de experimentación alimentados con grasas oxidadas muestran atrofas severas del timo y disfunciones de los linfocitos T (218,221).

Debe recordarse que la desnutrición y la infección van invariablemente juntas y cada una agrava a la otra (222,223). Diferentes organismos oportunistas, incluyendo el *Pneumocystis carinii*, complican mortalmente la desnutrición (224).

Cabe anotar que "...hay una impresionante similitud entre los hallazgos inmunológicos de las deficiencias nutricionales y los descritos en el SIDA" (225) y, en consecuencia, el papel de los estresantes nutricionales en éste ha sido advertido muchas veces (30,40,226-228).

Radicales libres e inmunodeficiencia

Los radicales reactivos libres se definen como las moléculas o fragmentos de ellas que contienen un electrón no pareado y que poseen alta actividad química (229). Algunos de ellos están implicados en reacciones bioquímicas normales. El radical tiroxilo, por ejemplo, es un intermediario de la ribonucleótido reductasa en la cascada de las prostaglandinas; se ha encontrado que el óxido nítrico tiene que ver con la relajación de los vasos sanguíneos (229). Sin embargo, muchos otros radicales libres alteran el comportamiento y las interacciones celulares, causando en las células y tejidos daños que son el

fundamento de muchas enfermedades y condiciones degenerativas (230,231).

Los radicales libres implicados en daños celulares son el hidroxilo, el anión superóxido, el anión dióxido de carbono, el alcoxil, el nitroxil, el carbón centrado y el tiilo (229). Para poder generar alteraciones de las reacciones metabólicas y las células, los radicales libres deben estar en cantidades suficientes, capaces de sobrepasar los mecanismos protectores normales (229). La mayoría de los radicales libres que causan daño celular pertenecen al grupo de los oxidantes (229) y son la causa del denominado estrés de oxidación (112).

Muchos radicales libres se generan en los procesos metabólicos y celulares normales; otros son ingeridos o inhalados desde el medio ambiente; otros más pueden generarse durante el metabolismo de drogas y xenobióticos o producirse en altas proporciones como consecuencia de enfermedades y condiciones degenerativas (113,232). Algunos estresantes químicos, como el dióxido de nitrógeno, son de por sí radicales libres y pueden estimular una peroxidación de grasas con producción de más radicales (233). Otros, como el ozono, aunque no son radicales de por sí, reaccionan con ácidos grasos polisaturados formando radicales libres que pueden a su vez iniciar una peroxidación de grasas (132). El humo del cigarrillo contiene millones de radicales libres por fumada (113). Algunos componentes del cigarrillo pueden liberar sustancias que inducen reducción del oxígeno con producción de superóxido (234). Debe insistirse en que muy probablemente la mayor fuente de radicales libres son los procesos bioquímicos normales (132).

Dos mecanismos fundamentales que conducen a la formación de radicales libres son: a) Las reacciones de oxidorreducción catalizadas por iones metálicos; por ejemplo, las catalizadas por quinonas, tales como los compuestos nitro-heterocíclicos de las reacciones de oxidorreducción cíclicas y las catalizadas por enzimas tipo flavoproteínas y hemoproteínas. b) Los radicales libres inducidos por radiaciones como la ionizante y la ultravioleta, la luz visible, la radiación térmica y las vibraciones ultrasónicas (110).

Las formas principales por medio de las cuales los radicales libres infligen daños celulares son: Lesión del ADN que lleva a disturbios celulares y mutaciones; destrucción de la actividad coenzimática de los

nucleótidos con cambios en los estados de oxidorreducción; alteraciones de las enzimas dependientes de radicales -SH con cambios en el estado SH/S-S; unión covalente a proteínas y grasas; cambios en actividades enzimáticas y del metabolismo graso; daño a proteínas con incremento en la destrucción de las mismas; peroxidación de grasas con cambios en la estructura funcional de membranas; formación de productos secundarios en la peroxidación de grasas que causan alteraciones a distancia tales como daños a las funciones de otras membranas y proteínas, así como alteraciones del transporte iónico (229,231).

Los radicales libres que tienen importancia en los fenómenos inmunológicos son, por ejemplo: Los muchos agentes oxidantes que pueden extraer un átomo de hidrógeno a los grupos tiol con formación de radicales tiilo. Los grupos tiol son importantes en actividades enzimáticas, en el funcionamiento de los receptores, para las uniones disulfídricas de las inmunoglobulinas y para la activación y proliferación de las células T (229). El radical aniónico de superóxido puede reaccionar con el óxido nítrico con pérdida concomitante de la actividad del factor relajante de los endotelios (235), de conocida importancia en los procesos de inflamación y desinflamación. La oxidación de la metionina puede ocasionar daño proteínico con cambios subsecuentes en la inmunogenicidad (236). La proteólisis puede ser aumentada por medio de radicales libres (237).

La peroxidación de grasas por radicales libres produce muchos moduladores biológicos, por ejemplo: Los 4-hidroxi-alquenos que intervienen en la actividad quimiotáctica de los fagocitos (238) alteran el sistema de la adenil ciclasa (239) y la activación linfocitaria (241) y aumentan la permeabilidad capilar (240).

Los hidroxiperóxidos grasos, provenientes también de la peroxidación de grasas, trastornan de igual manera la activación de los linfocitos (241). De otro lado, las condiciones que favorecen la peroxidación de grasas pueden causar quimiotaxis de los leucocitos, alteración de proteínas, cambios en inmunogenicidad, daño por complejos inmunes y muerte celular (229).

Muchos radicales libres se producen a través del trabajo regular del sistema inmunológico. A pesar de los efectos benéficos de las respuestas inflamatorias, éstas pueden también agravar un daño tisular

preexistente por la liberación de radicales libres. La respuesta inflamatoria no controlada, iniciada por estímulos anormales o la que ocurre por períodos prolongados, pueden convertirse en el proceso patológico mismo (243). Por tanto es de importancia crítica para que las respuestas inmunes sean óptimas, que siempre haya equilibrio entre la generación de radicales libres y la protección antioxidante (113). Durante la fagocitosis por polimorfonucleares se liberan radicales aniónicos de superóxido (243,244) que también son producidos por macrófagos y células de Kuffer activadas (246) y pueden oxidar grupos tiol con formación de radicales tiilo y estimular la peroxidación de grasas con formación de H₂O₂, lo cual es de importancia significativa en el daño celular (229). Los linfocitos B de los humanos tienen mayor susceptibilidad que los T a las acciones tóxicas del H₂O₂ (246). Los radicales libres producidos durante la fagocitosis de complejos inmunes se han asociado al daño causado por dichos complejos (247).

En los últimos años se ha propuesto muchas veces que los radicales libres y especialmente los grupos oxidantes juegan un papel importante en la patogénesis del SIDA (18,36,37,248-251).

Lo descrito en este artículo resume las evidencias clínicas y moleculares existentes que muestran la importancia crucial de los estresantes inmunológicos como agentes generadores de inmunodeficiencia adquirida.

SUMMARY

ROLE OF IMMUNOLOGICAL STRESSORS IN IMMUNODEFICIENCY

After a brief description of the main postulates of the two current hypotheses to explain the causes of AIDS, namely: The infectious-viral and the toxic-nutritional, the modern concept of immunotoxicology is analyzed. The adverse actions of chemical, physical, biological, mental and nutritional stressors upon immunocompetent cells and metabolic reactions are described. The principal toxic-degenerative effects of immunological stressors upon the immune system network are carried out through a variety of oxidation-reduction mechanisms, which are described in detail; a bibliography is suggested for those interested in

studying these issues in depth, as a form of preparation for the discussion of the causes of AIDS, which is one of the most fascinating scientific polemics of our times.

BIBLIOGRAFÍA

1. DUESBERG PH. Retroviruses as carcinogens and pathogens: Expectations and reality. *Cancer Res* 1987; 47: 1199-1220.
2. DUESBERG PH. HIV is not the cause of AIDS. *Science* 1988; 241: 514-517.
3. DUESBERG PH Ed. AIDS: Virus or drug induced? Contemporary Issues in Genetics and Evolution, Volume 5. Kluwer Academic Press, Dordrecht, The Netherlands, 1996.
4. BLATTNER W, GALLO RC, TERMIN HM. HIV causes AIDS. *Science* 1988; 241: 515-516.
5. COHEN J. The Duesberg phenomenon. *Science* 1994; 266: 1642-1644.
6. EVANS AS. Does HIV cause AIDS? A historical perspective. *J Acq Immun Def Synd* 1989; 2: 107-113.
7. HO DD, POMERATZ RL, KAPLAN JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *New Engl J Med* 1987; 317: 278-286.
8. LEVY JA Ed. AIDS: Pathogenesis and treatment. Marcel Dekker, Inc., New York, 1989.
9. BALTIMORE D, FEINBERG MB. HIV revealed: Toward a natural history of the infection. *New Engl J Med* 1989; 321: 1673-1675.
10. GALLO RC. Mechanism of disease induction by HIV. *J AIDS* 1990; 3: 380-389.
11. BLATTNER WA. HIV Epidemiology: Past, present, and future. *FASEB J* 1991; 5: 2340-2348.
12. FAUCI AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *J Acq Immun Def Synd* 1993; 6: 655-662.
13. DUESBERG PH. Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome: Correlation but not causation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 755-764.
14. DUESBERG PH. AIDS acquired by drug consumption and other noncontagious risk factors. *Pharmac Ther* 1992; 55: 201-277
15. LAURITSEN J. The AIDS War. Chapter XIX, The Risk-AIDS Hypothesis. Asklepios, New York, 1993: 179-211.
16. GIRALDO RA. AIDS spread: Scientific proof missing. Letter to the Editor. *Adv Med Lab Prof* 1994; 6: 4.
17. DUESBERG PH. Special issue: Alternative AIDS hypothesis. Preface. *Genetica* 1995; 95: 3.
18. PAPADOPULOS-ELEOPULOS E, TURNER VF, PAPADIMITRIOU JM, et al. A critical analysis of the HIV-T4-Cell-AIDS hypothesis. *Genetica* 1995; 95: 5-24.
19. ROOT-BERNSTEIN RS. Rethinking AIDS: The tragic cost of premature consensus. *Free Press* 1993, New York.
20. STEWART GT. The epidemiology and transmission of AIDS: A hypothesis linking behavioral and biological determinants to time, person and place. *Genetica* 1995; 95: 173-193.
21. KOLIADIN VL. Critical analysis of the current views on the nature of AIDS. *Genetica* 1995; 95: 71-90.
22. LAMKA S. HIV: Reality or artifact. *NEWLIFE, America's Holistic Magazine* 1995: 31-39.

23. GIRALDO RA. AIDS and stressors. IV: The real meaning of HIV (Abstract). *Toxicol Letters* 1995; Supplement 1/78: 35.
24. THOMAS DC. Statistical methods for measuring risk: Relevance of epidemiology to environmental standards, compensation and individual behavior. In: CHIAZZE L, LUNDIN FE, WATKINS D, Eds. *Methods and issues in occupational and environmental epidemiology. Section 3. Quantification of risk and multiple factors.* Ann Arbor Science (The Butterworth Group), 1983: 149-165.
25. ROTHMAN KJ Ed. *Causal inference in epidemiology: 7-22. Multivariate analysis: 285-310. Interaction between causes: 311-326. Analysis with multiple levels of exposure: 327-350.* In: *Modern Epidemiology*, Little Brown, Boston, 1986.
26. SUSSER M. *Rules of inference in epidemiology.* In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* Academic Press, New York, 1986: 116-128.
27. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH, Eds. *Risk. Cause.* In: *Clinical Epidemiology: The Essentials.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1996: 94-119 y 228-248.
28. DUESBERG PH. AIDS Epidemiology: Inconsistencies with Human Immunodeficiency Virus and with infectious disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1575-1579.
29. OSTERHOLM MT, HEDBERG GW. Epidemiology of infectious diseases. In: MANDEL GL, BENNETT JE, DOLIN R, Eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 4th Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995: 158-168.
30. GIRALDO RA. AIDS and stressors II: A proposal for the pathogenesis of AIDS (Abstract). *Toxicol Letters* 1995; Supplement 1/78: 34.
31. DUESBERG PH, SCHWARTZ JR. Latent viruses and mutated oncogenes: No evidence for pathogenicity. *Progr Nucl Acid Res Mol Biol* 1992; 43: 135-204.
32. DUESBERG PH. Foreign-protein-mediated immunodeficiency in hemophiliacs with and without HIV. *Genetica* 1995; 95: 51-70.
33. MILLER J. AIDS heresy: Virtually alone among his colleagues. University of California biologist Peter Duesberg insists that HIV doesn't cause AIDS. *Discover* 1988; 9: 62-69.
34. DUESBERG PH. A gigant hole in the HIV-AIDS hypothesis. *The Sunday Times* May 31, 1992.
35. MULLIS KB. A hypothetical disease of the immune system that may bear some relation to the acquired immune deficiency syndrome. *Genetica* 1995; 95: 195-197.
36. PAPANOPULOS-ELEOPULOS E. Reappraisal of AIDS: Is the oxidation caused by the risk factors the primary cause? *Med Hypotheses* 1988; 25: 151-162.
37. PAPANOPULOS-ELEOPULOS E, TURNER VF, PAPANOPULOS JM. Oxidative stress, HIV and AIDS. *Res Immunol* 1991; 143: 145-148.
38. LANG S. HIV and AIDS: Questions of scientific and journalistic responsibility. In: DUESBERG PH, Ed. *AIDS: Virus or drug induced?* In: *Contemporary issues in genetica and evolution.* Volume 5. Kluwer Academic Press, Dordrecht, The Netherlands, 1996.
39. GIRALDO RA. AIDS and stressors I: Worldwide rise of immunological stressors (Abstract). *Toxicol Letters* 1995; Supplement 1/78: 34.
40. GIRALDO RA. AIDS and stressors III: A proposal for the natural history of AIDS (Abstract). *Toxicol Letters* 1995; Supplement 1/78: 35.
41. SONNABEND JA, WITKIN SS, PURTILLO D. Acquired immunodeficiency syndrome, opportunistic infections and malignancies in male homosexuals. A hypothesis of etiologic factors and pathogenesis. *JAMA* 1983; 249: 2370-2374.
42. SONNABEND JA, WITKIN SS, PURTILLO DT. A multifactorial model for the development of AIDS in homosexual men. *Ann NY Acad Sci* 1983; 437: 177-183.
43. JOHNSON PE. HIV and AIDS: The present state of the controversy. *Reappraising* 1994; 2: 1-4.
44. BAUMANN E, BETHELL T, BIALY H, et al. AIDS proposal. *Science* 1995; 267: 945-947.
45. DESCOTES J Ed. *General considerations in immunotoxicology.* In: *Immunotoxicology of drugs and chemicals.* 2nd Edition. Elsevier, Amsterdam, 1988: 3-18.
46. ABBOTT AC. Acute alcoholism and vital resistance of rabbits to infection. *J Exp Med* 1896; 1: 447.
47. VOS JG. Immune suppression as related to toxicology. *CRC Crit Rev Toxicol* 1977; 5: 67.
48. MOORE JA. The immunotoxicology phenomenon. *Drug Chem Toxicol* 1979; 2: 1.
49. BEKESI JG, HOLLAND JF, et al. Lymphocyte function of Michigan dairy farmers exposed to polybrominated biphenyls. *Science* 1978; 199: 1207.
50. GIBSON GG, HUBBARD R, PARKE DV. Immunotoxicology. *Proceedings of the First International Symposium on Immunotoxicology.* Academic Press, New York, 1983.
51. BERLIN A, DEAN J, FRAPER MH, et al. Immunotoxicology. *Proceedings of the International Seminar on the Immunological System as a target for toxic damage.* Martinus Nijhoff, Dordrecht, 1987.
52. MILLER K, TURK JL, NICKLIN S, Eds. *Principles and Practice of Immunotoxicology.* Blackwell Scientific, Oxford, 1992.
53. DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER I, Eds. *Immunotoxicology and Immunopharmacology.* 2nd Edition. Raven Press, New York, 1994.
54. BURNS LA, MEADE BJ, MUNSON AE. Toxic responses of the immune system. In: KLAASSEN CD, AMDUR MO, DOULL J, Eds. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.* Fifth Edition. Unit 4. 12. McGraw-Hill, New York, 1996: 355-401.
55. FISCHBEIN A, TARCHER AB. Disorders of the Immune System. In: Tarcher AL, Ed. *Principles and Practice of Environmental Medicine.* p. 389-411. Plenum Medical Book Company, New York, 1992.
56. SZENTIVANYI A, ALI K, ABARCA C, et al. Environmental Immunotoxicology. In: BROOKS SM, GOCHFELD M, JACKSON RJ, et al. Eds. *Environmental Medicine.* Mosby, St. Louis, 1995: 139-155.
57. RODGERS K. Biology of the immune system and immunotoxicity. In: FAN AM, CHANG LW, Eds. *Toxicology and Risk Assessment: Principles, Method, and Applications.* Marcel Dekker, New York, 1996: 71-80.
58. CHIAZZE L, LUNDIN FE, WATKINS D. *Methods and issues in Occupational and Environmental Epidemiology.* Ann Arbor Science (The Butterworth Group), 1983.
59. TARCHER AB, Ed. *Principles and Practice of Environmental Medicine.* Plenum Medical Book Co., New York, 1992.
60. VESSELL ES. Effects of human physiologic and genetic variability on the development and expression of pollutant-related diseases. In: DRAGAN S, COHRSEN JJ, MORRISON R, Eds. *Environmental Impacts on Human Health. The Agenda for Long-Term Research and Development.* Praeger, New York, 1987: 35.

61. MAHAFFEY KR. Rapporteur: Human health effects. In: FOELER BA, Ed. Mechanisms of Cell Injury: Implications for Human Health. J. Wiley and Sons, New York, 1987: 431.
62. BRADFORD-HILL A. The environment and disease: Association or causation. *Proc Roy Soc Med* 1965; 58: 295.
63. ENTERLINE PE. Sorting out multiple causal factors in individual cases. In: CHIAZZE L, LUNDIN FE, WATKINS D, Eds. Methods and Issues in Occupational and Environmental Epidemiology. Section 3. Quantification of Risk and Multiple Factors. Ann Arbor Science (The Butterworth Group), 1983: 177-184.
64. WASSERTHEIL-SMOLLER S, Ed. The scientific method. In: Biostatistics and Epidemiology; A Primer for Health Professionals. Chapter 1. Springer-Verlag, New York, 1995:1-16.
65. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on studies in environmental epidemiology. Environmental Criteria 27. WHO 1983; Geneva.
66. NATIONAL CONFERENCE ON CLUSTERING OF HEALTH EVENTS. *Am J Epidemiol* 132 (Suppl 1): s1-202, 190.
67. SELYE H. A syndrome produced by noxious agents. *Nature* 1936; 138: 21.
68. SELYE H. Stress and the general adaptation syndrome. *Brit Med J* 1950; 1: 1383-1392.
69. SELYE H. Stress and disease. *Science* 1955; 122: 625-631.
70. SELYE H. History and present status of the stress concept. In: GOLDBERG L, BREZNITZ S, Eds. Handbook of Stress: Theoretical and Clinical Aspects. Chapter 2, p.7-17. Free Press, New York, 1982.ter 2. Free Press, New York, 1982: 7-17.
71. LAKE JV, BOCK GR, ACKRILL K, Eds. Environmental Change and Human Health. Ciba Foundation Symposium 175. John Wiley and Sons, Chichester, 1993.
72. ROSENSTOCK L, CULLEN MR, Eds. Textbook of Clinical, Occupational and Environmental Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994.
73. ADER R, FELTEN DL, COHEN N, Eds. Psychoneuroimmunology. Second Edition. Academic Press Inc, San Diego, 1991.
74. GLASER R, KIECOLT-GLASER JK, Eds. Handbook of Human Stress and Immunity. Academic Press, San Diego, 1994.
75. GARRETT L, Ed. The coming plague: Newly emerging diseases in a world out of balance. Farrar, Strauss and Giroux, New York, 1994.
76. GOLDFRANK LR, FLOMENBAUM NE, LEWIN NA, et al, Eds. Alcohols and drugs of abuse. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Appleton and Lange, Norwalk, 1994: 811-918.
77. LAKOSKI JM, GALLOWAY MP, WHITE EJ, Eds. Cocaine: Pharmacology, physiology and clinical strategies. CRC Press, Boca Raton, 1992.
78. VAN ARSDEL PV. Drug reactions: Allergy and near-allergy. *Ann Allergy* 1986; 57: 305.
79. ROSE NR. Immunopathogenesis of autoimmune diseases. In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER I, et al. Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. 2nd Edition. Raven Press, New York, 1994: 513-521.
80. PETERSON PK. Host defense abnormalities predisposing the patient to infection. *Amer J Med* 1984; 77: 2.
81. PENN I. Neoplastic consequences of immunodepression. In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, AMOS H et al. Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Raven Press, New York, 1986: 79.
82. DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA, Eds. Clinical manifestations. In: AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. Third Edition. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1992: 123-346.
83. SHARMA RP, REDDY RV. Toxic effects of chemicals on the immune system. In: HALEY TJ, BERNDT WO, Eds. Handbook of Toxicology. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, 1987: 555.
84. MACCOA CA, SZENTIVANYI A, ALI K, et al. DisorderS of the immune system. In: BROOKS SM, GOCHFELD M, JACKSON RJ, et al, Eds. Environmental Medicine. Mosby, St. Louis, 1995: 326-350.
85. THOMSON AW, Ed. The Molecular Biology of Immunosuppression. John Wiley and Sons, Chichester, 1992.
86. SIGAL NH, DUMONT FJ. Immunosuppression. In: PAUL WE, Ed. Fundamental Immunology. Third Edition. Raven Press, New York, 1993: 903-915.
87. DALE MM, FOREMAN JC, FAN TD, Eds. Textbook of Immunopharmacology. Third Edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994.
88. LAURITSEN J. Poison by prescription: The AZT story. Asklepios, NewYork, 1990
89. CHIU DT, DUESBERG PH. The Toxicity of Azidothimidine (AZT) on human and animal cells in culture at concentrations used for antiviral therapy. *Genetica* 1995; 95: 103-109.
90. ZARETSLU MD. AZT toxicity and AIDS prophylaxis: Is AZT beneficial for HIV+ asymptomatic persons with 500 or more T4 cells per cubic millimeter?. *Genetica* 1995; 95: 91-101.
91. HALEY TJ, BERNDT WO. Handbook of Toxicology. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, 1987.
92. RUBIN G. The influence of alcohol, ether, and chloroform on natural immunity in its relations to leukocytosis and phagocytosis. *J Infect Dis* 1904; 1: 425-429.
93. LUNDY J, RAAF JH, DEAKINS S, et al. The acute and chronic effects of alcohol on the human immune system. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 212-218.
94. HERSEY P, PRENDERGAST D, EDWARDS A. Effects of cigarette smoking on the immune system. *Med J Aust* 1983; 2: 425-429.
95. HOLSAPPE MP, MUNSON AE. Immunotoxicology of abused drugs. In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, AMOS H, Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Raven Press, New York, 1986: 381.
96. FRIEDMAN H, KLEIN T, SPECTER S. Immunosuppression by marijuana and its components. In: ADER R, FELTEN DL, COHEN N, Eds. Psychoneuroimmunology. Second Edition. Academic Press, San Diego, 1991: 931-953.
97. BRYANT HU, CUNNINGHAM KA, JERRELLS TR. Effects of cocaine and other drugs of abuse on immune responses. In: LAKOSKI JM, GALLOWAY MP, WHITE FJ, Eds. Cocaine: Pharmacology, Physiology and Clinical Strategies. 353-369.
98. FRIEDMAN H, SCHIVERS SC, KLEIN TW. Drugs of abuse and the immune system. In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER I, Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Raven Press, New York, 1994: 303-322.
99. JERRELLS TR, PRUETT SB. Immunotoxic effects of alcohol. In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER I, Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Raven Press, New York, 1994: 323-347.
100. KAMINSKI NE. Mechanisms of immune modulation by cannabinoids, In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER I, Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Raven Press, New York, 1994: 349-362.

101. SOPORI ML, GOUD NS, KAPLAN AM. Effects of tobacco smoke on the immune system. In: DEAN JH, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER I, Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Raven Press, New York, 1994: 413-434.
102. SINGH VK, JAKUBOVIC A, THOMAS DA. Suppressive effects of methadone on human blood lymphocytes. *Immunol Letters* 1980; 2: 177.
103. TUBARCO E, SANTIANGELLI C, BELOGI L, et al. Methadone vs morphine: Comparison of their effect on phagocytic function. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9: 79.
104. CUSHMAN P, GRIECO M. Hyperimmunoglobulinemia associated with narcotic addiction. *Amer J Med* 1973; 54: 320.
105. MOLL B, EMESON EE, SMALL CB, et al. Inverted ratio of inducer to suppressor T-lymphocyte subsets in drug abusers with opportunistic infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 25: 417.
106. DALLY S, WAUTIER J, THOMAS G, KAVEDA H. Grande fréquence des complexes immunes circulants chez les toxicomanes. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 1011.
107. LAYON J, IDRIS A, WAEZUNSKI M, et al. Altered T-lymphocyte subsets in hospitalized intravenous drug abusers. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1376.
108. CHASOFF IJ, BURNS WJ, SCHNOLL SH, et al. Cocaine use in pregnancy. *New Engl J Med* 1985; 313: 666-669.
109. ELLISON MJ, DOWNEY PH, DUESBER PH. HIV as a surrogate marker for drug use: A re-analysis of the San Francisco men's health study. *Genetica* 1995; 95: 165-171.
110. SLATER TF. Free radicals mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.
111. LUSTER MI, BLANK JA, DEAN JH. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 23.
112. SIES H, Ed. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. Academic Press, London, 1991.
113. BENDICH A. A role of antioxidants in the maintenance of immune functions. In: FREI B, Ed. Natural Antioxidants in Human Health and Disease. Chapter IV. Immunity and Infection. Academic Press, San Diego, 1994: 447-467.
114. ANDERSON RE. Effects of low-dose radiation on the immune response. In: CALABRESE EJ, Ed. Biological Effects of Low Level Exposures to Chemicals and Radiation. Lewis, Boca Raton, FLA, 1992.
115. ANDERSON RE, WARNER NL. Ionizing radiation and the immune response. *Adv Immunol* 1976; 24: 215.
116. BURGER J. Ionizing Radiation. In: BROOKS SM, GOCHFELD M, JACKSON R, et al. Eds. Environmental Medicine. Mosby, Saint Louis, 1995: 524-533.
117. RIVAS JM, ULLRICH SE. Ultraviolet B radiation and skin immunology. In: DEAN JL, LUSTER MI, MUNSON AE, KIMBER E, Eds. Immunotoxicology and Immunopharmacology. Second Edition. Raven Press, New York, 1994: 435-453.
118. SHINDO Y, WITT E, PARLER L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 260-265.
119. WHITE WS, KIM C, KALKWARF HJ, et al. Ultraviolet light-induced reduction in plasma carotenoid levels. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 879-883.
120. FULLER CJ, FAULKNER H, BENDICH A, et al. Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Amer J Clin Nutr* 1992; 56: 684-690.
121. ILLINGER H. Biological effects of nonionizing radiations. American Chemical Society Symposium 157. Washington, DC, 1981.
122. NIOSH. Biological effects of infrared radiation. National Institute for Occupational Safety and Health. Tech Report 82-109. Cincinnati, OH 1982.
123. FOSTER KR, GUY AW. The microwave problem. *Sci Amer* 1986; 255: 32.
124. AHLBOM A. A review of the epidemiologic literature on magnetic fields and cancer. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 337-343.
125. SAHL JD, KELSH MA, GREENLAND S. Cohort and nested case-control studies of hematopoietic cancers and brain cancer among electric utility workers. *Epidemiology* 1993; 4: 104.
126. HORTON WF, GOLBERG S, Eds. Power frequency, magnetic fields and public health. CRC Press, Boca Raton, 1995.
127. WYNDHAM C. The physiology of exercise under heat stress. *Ann Rev Physiol* 1973; 35: 193.
128. DUPOIS H, ZERLETT G. The effects of whole-body vibration. Springer-Verlag, Berlin, 1986.
129. HULTGREN HN. High-altitude medical problems. In: RUBENSTEIN E, FEDERMAN DD, Eds. Scientific American Medicine. *Scient Amer* New York, 1992.
130. RIMSEY SL, et al. Sky-Lab experiment results: Hematology studies. *Acta Astronautica* 1976; 2: 141: 154.
131. TYRRELL RM. UVA (320-380 nm) radiation as an oxidative stress. In: SEIS H, Ed. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. Academic Press, London, 1991: 57-83.
132. PRYOR WA. Free radicals and lipid peroxidation: What they are and how they got that way. In: FREI B, Ed. Natural Antioxidants in Human Health and Disease. Chapter I. Oxidants and Antioxidants. Academic Press, San Diego, 1994: 1-23.
133. MAVLIGIT GM, TALPAZ M, HSIAT, et al. Chronic immune stimulation by sperm alloantigens. Support for the hypothesis that spermatozoa induce immune dysregulation in homosexual males. *JAMA* 1984; 251: 237-241.
134. JAMES K, HARGREAVE. Immunosuppression by seminal plasma and its possible clinical significance. *Immunol Today* 1984; 5: 357.
135. HURTENBACH U, SHEARER GM. Germ cell-induced immune suppression in mice: Effect of inoculation of syngeneic spermatozoa on cell-mediated immune responses. *J Exp Med* 1982; 155: 1719-1729.
136. ANDERSON DJ, TARTER TH. Immunosuppressive effects of mouse seminal plasma components in vivo and in vitro. *J Immunol* 1982; 128: 535-539.
137. ROOT-BERNSTEIN R, HOBBS DE WITT S. Semen alloantigens and lymphocytotoxic antibodies in AIDS and ICL. *Genetica* 1995; 95: 133-156.
138. DETELS R, SCHWARTZ K, VISSCHER BR, et al. Relation between sexual practices and T-cell subsets in homosexual active men. *Lancet* 1983; 1 (8325): 609-611.
139. DARROW WW, JAFFE HW, CURRAN JW. Passive anal intercourse as a risk factor for AIDS in homosexual men. *Lancet* 1983; 2 (8342): 160.
140. GOEDERT JJ, BIGGART RJ, WINN DM, et al. Decreased helper T lymphocytes in homosexual men. II. Sexual practices. *Amer J Epidemiol* 1985; 121: 637-644.

141. RANKIA, VALLE SL, ANTONEN J, et al. Immunosuppression in homosexual men seronegative for HTLV-III. *Cancer Res (Suppl)* 1985; 45: 4616s-4618s.
142. KESSLER CM, SCHULOF RS, GOLDSTEIN AL, et al. Abnormal T-lymphocyte subpopulations associated with transfusions of blood-derived products. *Lancet* 1983; 1: 991-992.
143. PRINCE H. The significance of T lymphocyte in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 1992; 16: 32-43.
144. JONES PS, DICKINSON A, GEORGE S. Altered immunity in hemophilia. *Lancet* 1983; 1: 120-121.
145. GORDON RS. Factor VIII products and disordered immune regulation. *Lancet* 1983; 1 (8331): 991.
146. FROEBEL KS, MADHOK R, FORBES C, et al. Immunological abnormalities in hemophilia: Are they caused by american Factor VIII concentrate? *Brit Med J* 1983; 287: 1091-1093.
147. CARR R, EDMOND RJ, PRESCOTT SE, et al. Abnormalities of circulating lymphocyte subsets in hemophiliacs in an AIDS-free population. *Lancet* 1984; 1: 1431-1434.
148. LUDLAM CA, TUCKER J, STEEL CM, et al. Human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in seronegative hemophiliacs after transfusion of Factor VIII. *Lancet* 1985; 2: 233-236.
149. POLLACK SD, ATIAS G, YOFFE G, et al. Impaired immune function in hemophilia patients treated exclusively with cryoprecipitate: Relation to duration of treatment. *Am J Hematol*, 1985; 20: 1-6.
150. HOLLAN SR, FUEST G, NAGY A, et al. Immunological alteration in anti-HTLV-III negative hemophiliacs and homosexual men in Hungary. *Immunol Letters* 1985; 11: 305-310.
151. SULLIVAN JL, BREWSTER FE, BRETTLER DB, et al. Hemophilic immunodeficiency: Influence of exposure to Factor VIII concentrate, LAV/HTLV-III, and Herpesvirus. *J Pediatr*, 1986; 108: 504-510.
152. BRETTLER DB, LEVINE PH. Factor VIII concentrates for treatment of hemophilia: Which one to choose? *Blood* 1989; 73: 2067-2073.
153. MENITOVE JE, ASTER RH, CASPER JT, et al. T-Lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. *New Engl J Med* 1983; 308: 83-86.
154. SCHULMAN S. Effects of Factor VIII concentrate on the immune system in hemophilic patients. *Ann Hematol* 1991; 63: 145-151.
155. MADHOK RA, GRACIE GDO, LOWE A, et al. Impaired cell-mediated immunity in hemophilia in the absence of infection with Human Immunodeficiency Virus. *Brit Med J* 1986; 293: 979-980.
156. ALERDOT LM. Blood products and immune changes: Impacts without HIV infections. *Sem Hematol* 1988; 25: 14-19.
157. SEREMETIS SV, ALERDOT LM, BERGMAN GE, et al. Three year randomised study of high-purity or intermediate-purity Factor VIII concentrates in asymptomatic free HIV-seropositive hemophiliacs: Effects on immune status. *Lancet* 1993; 342: 700-703.
158. GJERSET GF, PIKE MC, MOSLEY JW, et al. Effect of low and intermediate-purity clotting factor therapy on progression of HIV infection in congenital clotting disorders. *Blood* 1994; 84: 1666-1671.
159. PLAYFAIR JHL. OVERVIEW: Parasitism and Immunology. In: LACHMAN PJ, PETERS SK, ROSEN FS, WALPORT MJ, Eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Fifth Edition. Volume 3. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993: 1439-1454.
160. SPECTER S, BENDINELLI M, FRIEDMAN H Eds. *Virus-Induced Immunosuppression*. Plenum Press, New York, 1989.
161. IVANYI J. Infections with intracellular bacteria. In: LACHMAN PJ, PETERS SK, ROSEN FS, WALPORT MJ, Eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Fifth Edition. Volume 2. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993: 1481-1496.
162. COHEN S. Survival of parasites in immunocompetent host. In: COHEN S, WARREN KS, Eds. *Immunology of Parasitic Infections*. Second Edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1982: 138-163.
163. BUTTERWORTH AE. The Immunology of Helminths Infections. In: LACHMAN PJ, PETERS SK, ROSEN FS, WALPORT MJ. *Clinical Aspects of Immunology*. Fifth Edition. Volume 3. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993: 1627-1642.
164. LECHMAN PF. Immunity to fungi. In: LACHMAN PJ, PETERS SK, ROSEN FS, WALPORT MJ, Eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Fifth Edition. Volume 3. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993: 1643-1670.
165. MALKOVSKY M, MEDAWAR PH, THATCHER DR, et al. Acquired immunological tolerance of foreign cells is impaired by recombinant interleukin 2 or vitamin A acetate. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1985; 82: 536-538.
166. CALLAHAN HL, CROUCH RK, JAMES ER. Helminth anti-oxidant enzymes: A prospective mechanism against host oxidants? *Parasitol Today* 1988; 4: 218-225.
167. LIEW FY, COX FEG. Nonspecific defense mechanisms: The role of nitrite oxide. *Parasitol Today* 1991; 7: A17-A21.
168. HOLDEN C. Cancer and mind: How are they connected? *Science* 1978; 200: 1363-1369.
169. SOLOMON GF, MOOS RH. Emotions, immunity, and disease. Speculative theoretical integration. *Arch General Psychiat* 1964; 11: 657-674.
170. RASMUSSEN AF. Emotions and immunity. *Ann NY Acad Sci* 1969; 164: 458.
171. KIECOLT-GLASER JK, GLASER R. Psychological influences on immunity. Implications for AIDS. *Amer Psychol* 1988; 43: 892-899.
172. LINN MW, LINN SB, JENSEN J. Stressful events, dysphoric mood, and immune responsiveness. *Psychol Rep* 1984; 54: 219-222.
173. GLASER R, RICE J, SPEICHER CE, et al. Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behavioral Neuroscience* 1986; 100: 675-678.
174. IRWIN M, DANIELS M, BLOOM T, WEINER H. Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain Behavior Immun* 1987; 1: 98-104.
175. KIECOLT-GLASER JK, STEPHENS RE, LIPETZ PD, et al. Distress and DNA repair in human lymphocytes. *J Behav Med* 1985; 8: 311-321.
176. JANKOVIC BD, MARCOVIC BM, SPECTOR NH. Neuroimmune interactions: Proceedings of the Second International Workshop on Neuroimmunomodulation. *Ann NY Acad Sci* 1987; 496: 1-751.
177. PIERPAOLI W, SPECTOR NV, Eds. *Neuroimmunomodulation: Intervention in aging and cancer*. First Stromboli Conference on Aging and Cancer. *Ann NY Acad Sci* 1988; 521: 1-361.
178. JUSTICE BJ. *Who gets sick. How beliefs, moods, and thoughts affect your health*. Jeremy P Tarcher, Inc. Los Angeles, 1988.

179. LEWIS CE, O'SULLIVAN C, BARRACLOUGH J. The psychoimmunology of cancer. Mind and body in the fight for survival? Oxford University Press, Oxford, 1994.
180. MEYER EM. Conference on psychophysiological aspects of cancer. *Ann NY Acad Sci* 1966; 125: 733-1055.
181. LOCKE SE, HURTST MW, HEISEL JS, et al. The influence of stress on immune response. Annual meeting of the American Psychosomatic Society. Washington DC, April 1, 1978.
182. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (NIMH) First International Workshop on Neuroimmunomodulation. Trends in Neuroscience, 1985.
183. GOETZL EJ. Neuroimmunomodulation of immunity and hypersensitivity. *J Immunol* 1985; 135: 739s-862s.
184. RAINE CS, Ed. Advances in neuroimmunology. Second International Congress of Neuroimmunology. *Ann NY Acad Sci* 1988; 540: 1-745.
185. STEIN M, MILLER AH. Stress, the immune system and health and illness. In: GOLDBERG L, BREZNITZ S, Eds. Handbook of Stress: Theoretical and clinical aspects. Second Edition. McMillan, New York, 1993.
186. LEONARD BE, MILLER K. Stress, the immune system and psychiatry. John Wiley and Sons. Chichester, 1995.
187. BLALOCK JE. The immune system as a sensory organ. *J Immunol* 1984; 132: 1067-1070.
188. GANONG WF. The stress response: A dynamic overview. *Hosp Pract* 1988; 23: 155-158, 161-162, 167-171.
189. GOLD PW, GOODWIN FK, CHROUSOS GP. Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. First Part. *New Engl J Med* 1988; 319: 348-353. Second Part, *ibid* 319: 413-420.
190. THOMSON SP, MCMAHON LJ, NUGET CA. Endogenous cortisol: A regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol* 1980; 17: 506-515.
191. ABO T, KAWATE T, ITOH K, KUMAGAI K. Studies in the bioperiodicity of the immune response. I. Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood. *J Immunol* 1981; 126: 1360-1363.
192. COFFEY RG, HADDEN JW. Neurotransmitters, hormones, and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation. *Federation Proc* 1985; 44: 112-117.
193. OKADA F, HONMA M, UI M. Plasma cyclic nucleotide response to psychological stress in normal and neurotic subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 57: 78-81.
194. JOHNSON KW, DAVIS BH, SMITH KA. cAMP antagonizes interleukin 2- promoted T-cell cycle progression at a discrete point in early G1. *Proc Nat Acad Sci USA* 1988; 85: 6072-6076.
195. PAUL WE, Ed. Fundamental Immunology. Third Edition. Raven Press, New York, 1993.
196. HALBRUGGE T, GERHART T, LUDWIN J, et al. Assay of catecholamines and dehydroxyphenylethylglycol in plasma and its implications in orthostasis and mental stress. *Life Sci* 1988; 43: 19-26.
197. PLOTNIKOFF N, MURGO AJ, MILLER GC, et al. Enkephalins: Immunomodulators. *Federation Proc* 1985; 44: 118-122.
198. WYBRAN J. Enkephalins And endorphins as modifiers of the immune system: Present and future. *Federation Proc* 1985; 44: 92-94.
199. SMITH EM, HARBOUR-MCMENAMIN D, BLALOCK JE. Lymphocyte production of endorphins and endorphin-mediated immunoregulatory activity. *J Immunol* 1985; 135: 779s-782s.
200. BLALOCK JE, SMITH EM. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. *Federation Proc* 1985; 44: 108-111.
201. PERT CB, RUFF MR, WEBER RJ, HERKENHAM M. Neuropeptides and their receptors: A psychosomatic network. *J Immunol* 1985; 135: 820s-826s.
202. BESEDOVSKI HO, DEL REY AE, SORKIN E. Immune-neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985; 135: 760s-764s.
203. KEMENY M, SOLOMON G, MORLEY J, et al. Psychoneuroimmunology. In: NEMEROFF C, Ed. Neuroendocrinology. Telford Press, Telford NJ, 1992: 563-591.
204. BALKWILL FR, Ed. Cytokines; A practical approach. IRL Press at Oxford University Press, Oxford, 1995.
205. ELLIS RJ. Stress proteins as molecular chaperones. In: VAN ENDEN W, YOUNG DB, Eds. Stress Proteins in Medicine. Chapter 1. Marcel Dekker Inc., New York, 1996: 1-26.
206. MINOWADA G, WELCH WJ. Clinical implications of the stress response. In: VAN ENDEN W, YOUNG DB, Eds. Stress Proteins in Medicine. Chapter 6. Marcel Dekker Inc. New York, 1996: 53-72.
207. TEMOSHOK L, ZICH J, SOLOMON MD, STITES DP. An intensive psychoimmunology study of men with AIDS. Paper Presented at the First Research Workshop on the Psychoneuroimmunology of AIDS. Tuburon, CA 1987.
208. KEMENY ME. Psychoneuroimmunology of HIV infection. In: ZEGANS LS, COATES TJ, Eds. Psychiatric Manifestations of HIV Disease. *Psychiat Clin of N Am* 1994; 17: 55-68.
209. PERRY S. Psychoneuroimmunology and AIDS: Challenge or "Challenger"? In: STEIN M, BAUM A, Eds. Perspectives in Behavioral Medicine: Chronic Diseases. Chapter 14. Lawrence Erlbaum Associated Publishers, Mahwah, New Jersey, 1995: 273-286.
210. SIMON J, Ed. Physiological Essay on the Thymus Gland. Ranshaw, London, 1845: 1-100.
211. CHANDRA RK. Nutrition and Immunity. In: LACHMAN PJ, PETERS SK, ROSEN FS, WALPORT MJ, Eds. Clinical Aspects of Immunology. Fifth Edition. Volume 2. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993: 1235-1338.
212. BENDICH A, CHANDRA RK Eds. Micronutrients and the immune function. New York Academy of Sciences, New York, 1990.
213. CHANDRA RK, AU B. Single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses. III. Vitamin A. *Nutr Res* 1981; 1: 181-185.
214. SUDHAKARAN L, CHANDRA RK. Vitamin B6 and immune regulation. *Ann NY Acad Sci* 1990; 404: 23.
215. ANDERSON R, SMITH MJ, JOONE JK, VAN STADEN AM. Vitamin C and cellular immune functions. In: BENDITCH A, CHANDRA RK, Eds. Micronutrients and Immune Functions. New York Academy of Sciences, New York, 1990: 34-48.
216. JACOB RA, KELLEY DS, PIANALTO FS, et al. Immuno-competent and oxidant defense during ascorbate depletion of healthy men. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1302s-1309s.
217. VYAS A, CHANDRA RK. Thymic factor activity, lymphocyte stimulation response and antibody-forming cells in copper deficiency. *Nutr Res* 1983; 3: 343-350.
218. GURR MI. The role of lipids in the regulation of the immune system. *Prog Lip Res* 1983; 22: 257-287.
219. CHANDRA RK. Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. *Am J Dis Child* 1975; 125: 450-455.
220. CHANDRA RK. Interactions between early nutrition and the immune system. In: BARKER DLJ, WHELAN J, Eds. The

Childhood Environment and Adult Disease. Cyba Foundation Symposium 156. Wiley, London, 1991: 77-88.

221. NEWBERNE PM. Dietary fat, immunological response, and cancer in rats. *Cancer* (Philadelphia) 1981; 41: 3783-3785.

222. SCRIMSHAW NS, TAYLOR CE, GORDON JE. Interaction of nutrition and infection. *WHO* Geneva, 1968.

223. CHANDRA RK. Nutrition, immunity and infection: Present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1: 688-691.

224. PURTILLO DT, CONNOR DH. Fatal infections in protein-caloric malnourished children with thymolymphatic atrophy. *Arch Dis Child* 1975 50: 149-152.

225. JAIN VK, CHANDRA RK. Does nutritional deficiency predispose to acquired immunodeficiency syndrome? *Nutr Res* 1984; 4: 537-542.

226. BOGDEN JD, BAKER H, FRANK O, et al. Micronutrients status and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann NY Acad Sci* 1990; 587: 189-195.

227. HICKSON JF. Diet and nutrition for optimal immune function. In: BAHL SM, HICKSON JF, Eds. Nutritional care for HIV-positive persons: A manual for individuals and their caregivers. CRC Press, Boca Raton, 1995: 1-36.

228. ROMEYN M, Ed. Nutrition and HIV. Jossey-Bass Publishers, San Francisco, 1995.

229. SLATER TF. Free radicals: Formation, detection, reactivity and cytotoxicity. In: LACHMAN PJ, PETERS SK, ROSEN FS, WALPORT MJ, Eds. Clinical Aspects of Immunology. Fifth Edition. Volume 1. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993: 337-393.

230. SLATER TF, CHEESEMAN KH, DAVIS MJ, HURST JS. Free radicals mechanisms to cell injury and cell division. In: BENFORD DJ, BRIDGES JW, GIBSON GG, Eds. Drug Metabolism: From Molecules to Man. Taylor, Francis, London, 1987: 679-689.

231. KEHRER JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 21-48.

232. PRYOR WA, GODBER SS. Oxidative stress status: An introduction. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 173.

233. GALLON AA, PRYOR WA. The identification of the allylic nitrite and nitro derivatives of methyl linoleate by negative chemical ionization mass spectroscopy. *Lipids* 1993; 28: 125-133.

234. PRYOR WA, STONE K. Oxidants in cigarette smoke: Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. Tobacco smoking and nutrition: Influence of nutrition on tobacco associated health risks. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-28.

235. COLLIER J, VALLANCE P. Physiological importance of nitric oxide, an endogenous vasodilator. *Brit Med J* 1991; 302: 1289-1290.

236. WILLIAM RL. Free radicals and tissue damage: Mechanistic damage from radiation studies. In: SLATER TF, Ed. Biochemistry of liver injury. Academic Press, London, 1978: 122-224.

237. WOLFF SP, DEAN RT. Fragmentation of proteins by free radicals and its effects on their susceptibility to enzymatic hydrolysis. *Bochem J* 1988; 234: 399-403.

238. CURZIO M, ESTERBAUER H, DI MAURO C, et al. Chemotactic activity of the lipid peroxidation product 4-hydroxy nonenal and homologous hydroxyalkenals. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1986; 367: 321-329.

239. PARADISI L, PANAGINI C, PAROLA M, et al. Effects of 4-hydroxynonenal on adenylate cyclase and 5'-nucleotidase activities in rat liver plasma membranes. *Chem Biol Interact* 1985; 53: 209-217.

240. UGAZIO G, TORRIELLI MV, BURDINO E, et al. Long-range effects of carbon tetrachloride-stimulants on lipid peroxidation. *Bochem Soc Trans* 1976; 4: 353-356.

241. FIDELUS RK. The generation of oxygen radicals: A positive signal for lymphocyte activation. *Cell Immunol* 1988; 113: 175-182.

242. FREI B, Ed. Natural antioxidants in human health and disease. Academic Press, San Diego, 1994.

243. BELLAVITE P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radical Biol Med* 1988; 4: 225-261.

244. BANGGLIOLINI M, THELEN M. The phagocytes and the respiratory burst. In: SEIS H, Ed. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. Academic Press, London, 1991: 399-420.

245. RIEDER H, RAMADORI G, MEYER ZUM, BUSCHENFELDE KH. Guinea pig Kupffer cells can be activated in vitro to an superoxide response. I. Comparison with peritoneal macrophages. *J Hepatol* 1988; 7: 338-344.

246. FARBER CM, LIEBES LF, KANGANIS DN, SILBER R. Human B-lymphocytes show greater susceptibility to H₂O₂ toxicity than T-lymphocytes. *J Immunol* 1984; 132: 2543-2546.

247. OLDHAM KT, GUICE KS, WARD PA, JOHNSON KJ. The role of oxygen radicals in immune complex injury. *Free Radical Biol Med* 1988; 4: 387-397.

248. BUHLUHL R, HOLROYD KJ, MASTRANGELI A, et al. Systematic glutathione deficiency in symptom-free seropositive individuals. *Lancet* 1989; 2: 1294-1297.

249. HALLIWELL B, CROSS CE. Reactive oxygen species, antioxidants, and acquired immunodeficiency syndrome. Sense of speculation *Arch Intern Med* 1991; 151: 29-31.

250. BARUCHEL S, WAINBERG MA. The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *J Leukocyte Biol* 1992; 52: 11-114.

251. STAAL FJT, ROEDERER M, RAJU PA, et al. Antioxidants inhibit stimulation of HIV transcription. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9: 299-306.