

© 2024 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 27: 1-17, 2024.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2024.666>

Modulación de la inmunidad innata y adaptativa por hormonas adrenales en enfermedades infecciosas: tuberculosis

Oscar E. González-Muñiz, Yolanda M. Jacobo-Delgado,
Camelia Félix-Arellano, Carmen J. Serrano y Bruno Rivas-Santiago*

Laboratorio de Inmunomodulación, Unidad de Investigación Biomédica Zacatecas, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Interior de la Alameda # 45, Col. Centro, Zacatecas 98000, Zacatecas, México. E-mail. *rondo_vm@yahoo.com

RESUMEN

El sistema inmunológico y el sistema neuroendocrino se comunican por la presencia de receptores hormonales en las células inmunes. Durante una infección, numerosas hormonas de origen adrenal interactúan con el sistema inmunológico como los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. En particular, el cortisol y la dehidroepiandrosterona están vinculados con el equilibrio de la respuesta inmunológica durante la tuberculosis, y un desequilibrio en estas hormonas se ha asociado con la progresión de la enfermedad. A pesar de las investigaciones actuales, se dispone de un conocimiento limitado acerca de cómo las hormonas adrenales afectan la inmunidad innata y cómo esto podría influir en el desarrollo de la tuberculosis, o si la administración externa de estas hormonas ayudaría a mejorar el pronóstico de los pacientes con tuberculosis. Esta revisión analiza el estado actual de los conocimientos relacionados con este tema.

Palabras clave: dehidroepiandrosterona, cortisol, hormonas adrenales, sistema neuroinmunoendocrino, tuberculosis.

Modulation of innate and adaptive immunity by adrenal hormones in infectious diseases: tuberculosis

ABSTRACT

The connection between the immune system and the neuroendocrine system is facilitated by hormone receptors present on immune cells. In the context of infections, various adrenal hormones like glucocorticoids, mineralocorticoids, and androgens interact with the immune system. Notably, cortisol and dehydroepiandrosterone play a role in regulating the immune response during tuberculosis. Imbalances in these hormones have been linked to the progression of the disease. Despite existing knowledge, there is a limited understanding of how adrenal hormones impact innate immunity, potentially influencing tuberculosis development. Furthermore, it remains unclear whether administering these hormones externally could enhance the prognosis for tuberculosis patients. This review assesses the current state of knowledge in this area.

Keywords: dehydroepiandrosterone, cortisol, adrenal hormones, neuroimmunoendocrine system, tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

Desde hace algunas décadas se sabe que el sistema endocrino y el sistema inmune interactúan de una manera precisa y organizada (Kleynhans *et al.*, 2017). Esta comunicación es posible, porque los órganos endocrinos expresan a los receptores de las citocinas y las células del sistema inmunitario cuentan con receptores para hormonas (Maruyama, 2022). Durante la infección, las citocinas producidas por las células inmunes alteran directa o indirectamente la respuesta endocrina y desarrollan una retroalimentación entre estos dos sistemas (Csaba, 2014).

Se ha relacionado a varias hormonas con la respuesta inmune innata, adaptativa y humoral, al actuar como efectoras o como intermediarias. Entre ellas a las del eje hipotalámico-pituitario, como la adrenocorticotropina (ACTH), la somatotropina y su hormona liberadora; también las tiroideas como la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3); las gonadales como la testosterona y los estrógenos; del tracto gastrointestinal como el polipéptido gástrico inhibitorio y la Ghrelina; pancreáticas como el péptido-C, la insulina y el glucagón; las hormonas derivadas del tejido adiposo como la adiponectina, la leptina, la lipocalina-2 y la resistina (Webber, Ronacher, Conradie & Kleynhans, 2022). Sin embargo, las que están más asociadas con el sistema inmune son las hormonas adrenales, como los glucocorticoides (GC), los mineralocorticoides y los andrógenos (Cain & Cidlowski, 2017).

El cortisol es un conocido modulador inmunitario, de hecho, los GC sintéticos se han utilizado clínicamente para controlar las afecciones inflamatorias, como el asma y recientemente los casos graves de COVID-19 (Lite, Ahmed, Juliet & Freddy, 2021). El cortisol se produce a partir del colesterol y se convierte en pregnenolona, precursor de los esteroides a nivel de la corteza suprarrenal (corticoesteroides). La señalización de los GC es a través de los receptores de los glucocorticoides (GR) y de los mineralocorticoides (MR), que se expresan de forma ubicua en la mayoría de las células del cuerpo humano (Suzuki *et al.*, 1998).

Por otro lado, dentro de las hormonas adrenales se encuentra la dehidroepiandrosterona (DHEA), que también se produce a partir del colesterol, con predominio en la *zona reticularis* de las glándulas suprarrenales tras la estimulación con la ACTH, y en las gónadas tras la estimulación con las hormonas luteinizante y estimulante del folículo (Verthelyi & Klinman, 2000). Los receptores de la DHEA incluyen a los de los andrógenos (AR), a los estrógenos (ER), al alfa activado por el proliferador de los peroxisomas (PPARA), al del pregnano X y a los receptores de los neurotransmisores, como el del N-metil-D-aspartato (Lu, Mo, Hu, Garippa & Simon, 2003; Webber *et al.*, 2022).

El objetivo de esta revisión es presentar lo que se conoce en la actualidad de los mecanismos y actividades de los

corticoesteroides ante la respuesta inmune innata y adaptativa en las enfermedades infecciosas, con mayor énfasis en la tuberculosis.

EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIA-ADRENAL: HORMONAS CORTICOESTEROIDEAS

La función primaria del eje hipotálamo pituitaria adrenal (HPA), es la liberación de los GC para promover las respuestas fisiológicas que contrarresten las condiciones estresantes y se restablezca el proceso homeostático. La recuperación de la homeostasis es dirigida por los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Por décadas, se les consideró como componentes independientes que ejercían sus funciones de manera individual. Sin embargo, se ha descrito que los tres sistemas interactúan a través del HPA en respuesta al estrés y a través de múltiples interacciones de los tejidos, las células, los receptores y las moléculas efectoras (D'Attilio *et al.*, 2018).

Las enfermedades con infección y/o inflamación crónica, afectan la homeostasis y alteran el circuito neuroendocrino, lo que provoca la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del eje HPA. Cuando el hipotálamo es estimulado por sustancias endógenas generadas durante el estrés (citocinas y/o neuropéptidos), secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del núcleo paraventricular (PVN), que actúa en la glándula pituitaria anterior o adenohipófisis para estimular la síntesis de la ACTH, (Guillemin & Rosenberg, 1955; Saffran & Schally, 1955) el principal regulador del eje HPA (Rivier & Vale, 1983). Después, la ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal, su principal órgano diana y provoca la secreción de los corticoesteroides a través de una circulación sistémica; principalmente de los GC de la *zona fasciculata* y los andrógenos de la *zona reticularis*. Además, la ACTH regula a la aldosterona, un mineralocorticoide secretado de la *zona glomerulosa* (Figura 1). La actividad del eje HPA también es regulada por un ritmo circadiano típico y por un patrón ultradiano de liberación pulsátil de los GC, con intervalos de 1-2 horas, incluso en condiciones no estresantes (Gjerstad, Lightman & Spiga, 2018). Los patrones de liberación de la CRH aumentan en las primeras horas de la mañana, provocando la amplitud y la frecuencia de secreción tanto de la ACTH, como de los GC a la sangre (Stojiljkovic, Cupic, Macesic, Ivanovic & Kolar, 2022). La diferencia es que, durante la noche, la estimulación endógena de estas hormonas es influenciada por factores como la edad, el sexo y el índice de masa corporal (Veldhuis *et al.*, 2011). No obstante, cualquier evento física y psicológicamente estresante superpuesto al ritmo circadiano y ultradiano, produce una alta liberación de GC. Estos últimos, al ser los efectores hormonales finales del eje HPA, su acción es primordial en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Además, con un amplio efecto en el cuerpo en lo reproductivo, antiinflamatorio, cognoscitivo e inmunosupresor (Venneri *et al.*, 2018). Cabe destacar, que los GC al modular a los centros reguladores extra-hipotalámicos, al hipotálamo

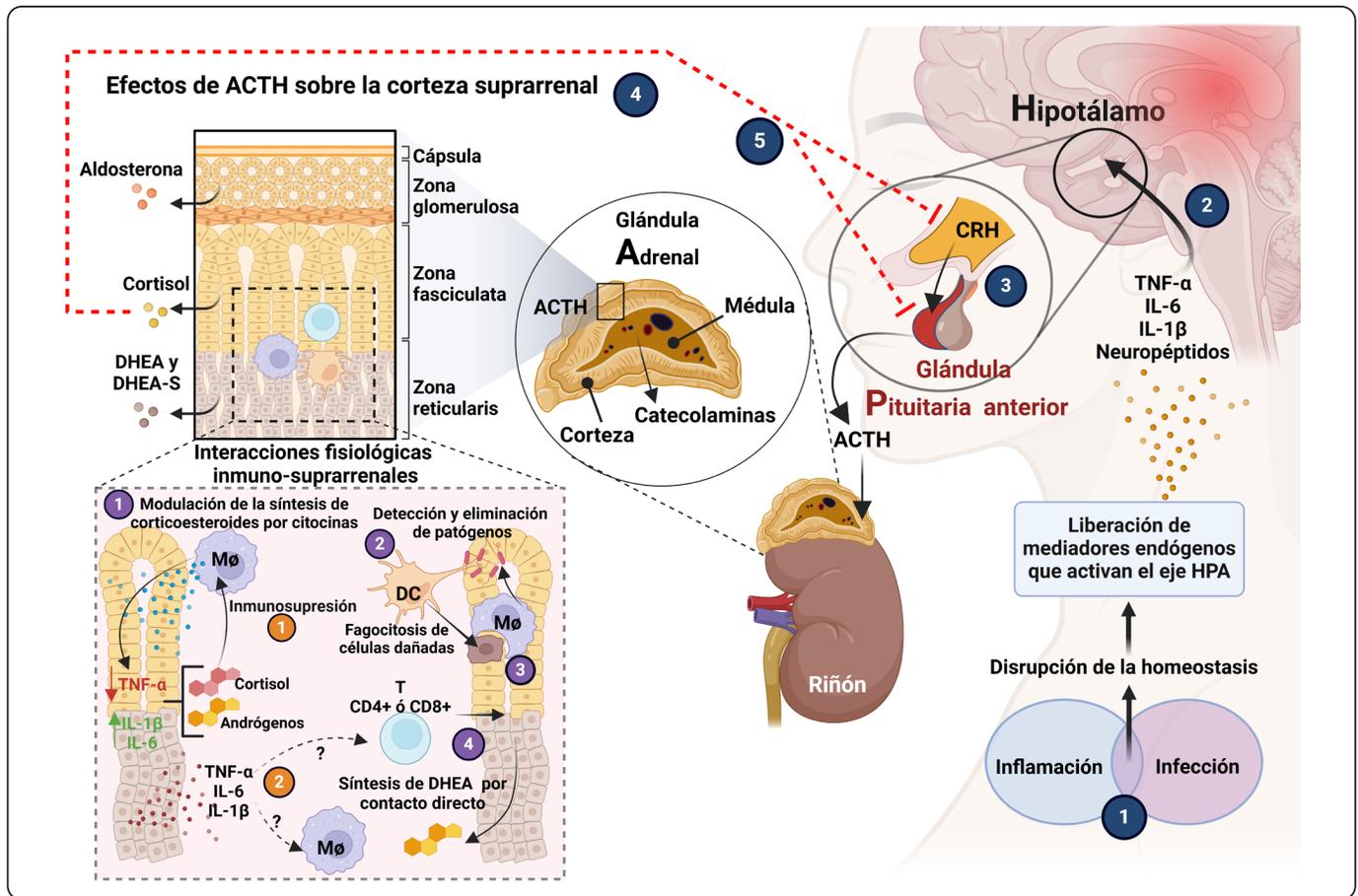


Figura 1. Interacciones fisiológicas inmuno-suprarrenales y activación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal en condiciones de estrés que implican infección / inflamación. En situaciones de inflamación y/o infección, ocurre alteración de la homeostasis (1) lo que lleva a la liberación de mediadores endógenos que actúan sobre el hipotálamo (2), el cual libera CRH que estimula directamente la glándula pituitaria promoviendo la secreción de ACTH (3). La ACTH, después, estimula la secreción de la aldosterona, el cortisol y la DHEA/ DHEA-S de las *zonas glomerulosa, fasciculata y reticularis* respectivamente (4). El cortisol genera un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis de corticoesteroides, al inhibir la secreción de la CRH y la ACTH del hipotálamo y la pituitaria anterior respectivamente (5). El sistema inmunológico mantiene una estrecha relación fisiológica dentro de la corteza suprarrenal (recuadro inferior izquierdo). En círculos púrpuras, se muestran los siguientes efectos del sistema inmune sobre las células adrenales: modulación de la síntesis de corticoesteroides por citocinas; las flechas verdes y rojas indican incremento y disminución de la síntesis de esteroides respectivamente (1), detección y eliminación de patógenos (2), fagocitosis de células dañadas (3) y síntesis de la DHEA por contacto directo de los linfocitos T con las células adrenales (4). Las células adrenales tienen un efecto inmunosupresor mediado por el cortisol sobre las células inmunes (círculo naranja, 1), además secretan *per se* citocinas proinflamatorias que activan a los macrófagos y/o linfocitos T (círculo naranja, 2). HPA, Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal; CRH, Hormona liberadora de la corticotropina; ACTH, Adrenocorticotropina; MØ, Macrófago; DC, Célula dendrítica; T, Linfocito T CD4+ o CD8+. Elaboración personal creada en BioRender.com

y a la glándula pituitaria, originan un sistema cerrado de retroalimentación negativa, que suprime la actividad del eje HPA, restaura sus condiciones basales y, al mismo tiempo, limita los efectos catabólicos e inmunosupresores de estas hormonas (Pahl *et al.*, 2021).

Por otra parte, los corticoesteroides, la DHEA y su metabolito sulfatado DHEA-S, son sintetizados en la corteza suprarrenal a nivel de la *zona reticularis* y al igual que el cortisol, derivan del colesterol. Además, se generan *de novo* en ovarios y testículos. También, en el tejido cerebral se sintetiza la DHEA por un proceso de neuroesteroidogénesis, principalmente a partir de

las neuronas de la corteza, los astrocitos y los oligodendrocitos; gracias a la expresión de las enzimas esteroidogénicas (Conley *et al.*, 2012). Se considera que la DHEA y DHEA-S son los esteroides más abundantes en el ser humano (Rege *et al.*, 2018), aunque suelen tener baja actividad androgénica, por lo que deben metabolizarse a compuestos más potentes (androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona) para ejercer sus efectos (Handelsman, Cooper & Heather, 2022). Al ser la ACTH la principal reguladora de andrógenos en la corteza suprarrenal, la secreción y la concentración de la DHEA y la androstenediona están sujetas a una regulación circadiana en relación con las concentraciones de la ACTH y los GC. Las

hormonas esteroideas modulan diversos procesos biológicos, que incluyen los del sistema inmunológico, para redistribuir, potenciar o suprimir células de la respuesta inmune (Hamilton, Iob, Ajnakina, Kirkbride & Steptoe, 2023).

COMUNICACIÓN INMUNOENDOCRINA EN LA GLÁNDULA SUPRARRENAL Y EN EL EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIA-ADRENAL

En condiciones fisiológicas, las células inmunes, incluidos los macrófagos, las dendríticas (DC), los mastocitos y los linfocitos, cumplen importantes funciones a nivel de la corteza suprarrenal: modulación de la síntesis de corticoesteroides, reconocimiento y eliminación de los patógenos y la fagocitosis de células dañadas (Bethin, Vogt & Muglia, 2000; Helmy *et al.*, 2006; Wolkersdorfer *et al.*, 1999). Las citocinas del sistema inmunológico cumplen un rol fundamental en esta comunicación inmuno-suprarrenal y, dado que, fisiológicamente, tienen bajas concentraciones plasmáticas, estas proteínas no ejercen un efecto sobre las células adrenales. Por lo tanto, las citocinas se producen dentro de la corteza adrenal y sus dos principales fuentes son las propias células suprarrenales y las células inmunes que ahí residen (Hume, Loutit & Gordon, 1984). Los macrófagos secretan una variedad de citocinas, como las interleucinas (IL-1 e IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que permite (Gonzalez-Hernandez *et al.*, 1994) estimular a las células adrenales cercanas (Path, Bornstein, Ehrhart & Scherbaum, 1997). En lo que se refiere a IL-1 β e IL-6 promueven la síntesis de cortisol y la DHEA (Bethin *et al.*, 2000; Weber, Michl, Auernhammer & Engelhardt, 1997; Wei *et al.*, 2020). El TNF- α presenta efectos inhibitorios en la síntesis de corticoesteroides (Jaattela *et al.*, 1991) a nivel de la glándula suprarrenal. Sin embargo, sus efectos pueden ser duales; en las células adrenales fetales disminuye la producción de cortisol a través de la supresión de las enzimas del citocromo P450 (CYP11A1, CYP11B2, CYP17 y CYP21A2) (Jaattela, Ilvesmaki, Voutilainen, Stenman & Saksela, 1991), y, en cambio, puede dar lugar a la síntesis de andrógenos (Jaattela, Carpen, Stenman & Saksela, 1990). Asimismo, se ha reportado que las células adrenales (17- α hidroxilasa positivas) producen TNF- α y expresan determinantes antigénicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo II, de manera que, pueden interactuar directamente con los linfocitos T CD4+ y CD8+. Esta interacción, conlleva a una alta producción de la DHEA cuando se encuentran en co-cultivo (Wolkersdorfer *et al.*, 1999) (Figura 1). Además, al considerar que el TNF- α es un potente inductor de MHC-II (Guo *et al.*, 2020) y, dado que las células adrenales de la *zona reticularis* expresan determinantes antigénicos de este complejo (Khoury, Greenspan & Greenspan, 1987), es plausible, y un tanto controversial, que estas células regulen su propia expresión de MHC-II y, por lo tanto, modular la respuesta inmune local (Kanczkowski *et al.*, 2013). Aunque los mecanismos moleculares de cómo las citocinas median la función de las

células adrenales no están completamente esclarecidos, estos hallazgos remarcan la estrecha comunicación entre los sistemas inmune y endocrino sobre la glándula suprarrenal, y dejan claro cómo es que ambos pueden interactuar y regularse a diferentes niveles del eje HPA.

Además, el sistema inmune se comunica con el nervioso central, principalmente, a través de las citocinas. En situaciones de estrés que implique la activación de los procesos inmunológicos (p. ej., cáncer, infección y/o inflamación), se secretan citocinas proinflamatorias, incluido el TNF- α y las IL-1 e IL-6, que tienen la capacidad de estimular la producción y secreción de la ACTH (Bodera, Stankiewicz & Kocik, 2014). Las citocinas y los GC son clave en la regulación del eje HPA, se ha estudiado su actividad y capacidad secretora tras esta estimulación y, el efecto neto es el incremento plasmático de la ACTH y los GC. Por ejemplo, la IL-6 incrementa los niveles plasmáticos de la ACTH y la corticosterona, entre 4 y 24 horas después de su inyección en ratas (Harbuz, Stephanou, Sarlis & Lightman, 1992). A pesar de sus efectos estimulantes, se considera que la IL-6 tiene una menor potencia sobre la actividad del eje HPA. No obstante, esta y otras citocinas actúan en sinergia y modulan la actividad de esta red, al aumentar los niveles de la ACTH y la corticosterona en los roedores (Gadek, Tadeusz, Rachwalska, Spyrka & Bugajski, 2012).

En los ensayos clínicos también se ha estudiado el impacto de las citocinas sobre la actividad del eje HPA. Las IL-1 α/β tienen la capacidad de modular su actividad al incrementar los niveles plasmáticos de la ACTH o del cortisol cuando son administradas de manera exógena en las ratas (Harbuz *et al.*, 1992). Se observó el mismo efecto con la IL-6, que induce valores máximos de la ACTH y el cortisol a los 90 y 120 minutos respectivamente, por lo que retorna a sus valores basales entre 4-6 horas (Tsigos *et al.*, 1997). También se elevan estos mediadores endocrinos en el plasma por acción del TNF- α (Nolten *et al.*, 1993). Por otra parte, como se ha demostrado en los estudios del comportamiento en humanos, el IFN- α tiene efectos diferenciales con respecto al ritmo circadiano, al disminuir las concentraciones de la ACTH y el cortisol en las actividades matutinas y aumentarlas en los periodos vespertinos (Raison *et al.*, 2010).

RECEPTORES HORMONALES EN LAS CÉLULAS DE LA RESPUESTA INMUNE

Las hormonas esteroideas son reconocidas principalmente por su participación en los procesos del metabolismo, de cognición y de respuesta al estrés. Aunque también se tiene un especial interés en su función sobre el sistema inmunológico (Shimba *et al.*, 2018). Como se ha mencionado, las células inmunes cuentan con receptores que responden a la acción de estas hormonas. Es el caso de los GR (Li *et al.*, 2021), que actúan como un factor de transcripción activado por un ligando y están expresados en muchos tejidos (Sevilla *et al.*, 2021). Al

referirnos en específico a las células inmunes, se han identificado receptores hormonales en los mielocitos, los monocitos, los macrófagos, los granulocitos, las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), el *natural killer* (NK), las DC y los linfocitos B y T (Busada *et al.*, 2021; Meers, Bohnenberger, Reichardt, Luhder & Reichardt, 2018; Li *et al.*, 2021). La evidencia indica que el GR está implicado en la severidad de diversos estados patológicos, con una menor expresión en los linfocitos B, T reguladores (Treg) y en NK tanto en condiciones de sepsis como de un shock séptico (Li *et al.*, 2021). Además, la insuficiencia de los corticoesteroides se presenta en enfermedades críticas, principalmente por síndrome de dificultad respiratoria aguda, por sepsis o por insuficiencia renal (Marik *et al.*, 2008). El papel del GR en la inmunidad se ha asociado, en parte, a su capacidad de inducir el gen *GILZ* (cremallera de leucina inducida por los GC) que inhibe las vías de señalización del NF- κ B y de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK) en las células inmunes, lo que conduce a un estado antiinflamatorio al limitar el crecimiento, la activación y la diferenciación celular (Bereshchenko, Migliorati, Bruscoli & Riccardi, 2019). Recién se ha determinado a *GILZ* como un regulador funcional de los neutrófilos. En un modelo de ratón *GILZ-knockout* se identificó que los neutrófilos presentaban mejor habilidad para eliminar una infección por *Candida albicans*. Esto a un aumento en la fagocitosis y una mayor activación de las vías de señalización involucradas en el estallido respiratorio, como MAPK, que originan la expresión de algunas isoformas de la NADPH oxidasa como NOX2 y p47phox (Ricci *et al.*, 2019). Aunado a esto, en un modelo murino de peritonitis se observó un aumento de *GILZ* tras la administración de la dexametasona (DEX), un GC sintético el cual inhibe la migración de los neutrófilos hacia el sitio inflamado (Ricci *et al.*, 2017). Por lo tanto, la actividad inmune de los neutrófilos disminuiría con la activación del GR y la inducción de *GILZ*. Aunado a lo anterior, se demostró que la activación del gen también influye en la captura, el procesamiento y la presentación de los antígenos por parte de las DC (Vetillard & Schlecht-Louf, 2018). Los estudios de expresión génica en este tipo celular han mostrado que la ausencia de *GILZ* favorece la regulación positiva de los genes estimulados por el IFN- β , lo que destaca la capacidad de *GILZ* para reprimir la respuesta del IFN tipo I; clave en el control de las infecciones virales y los procesos cancerígenos (Yang *et al.*, 2019).

Además, la activación del GR afecta el conteo de distintas poblaciones celulares. Existe un aumento dosis-dependiente en el conteo de los neutrófilos en el plasma tras la administración de DEX. En contraste, los monocitos, los linfocitos, los basófilos y los eosinófilos disminuyen en las 4 horas posteriores a la administración de los GC; el resultado es un incremento de rebote después de 24 horas (Barden *et al.*, 2018). Resultados similares se presentan en los modelos de pez cebra, donde se inhibe la migración de los neutrófilos hacia un sitio de lesión tras el tratamiento con beclometasona (BEC), otro GC sintético,

esto debido a que la expresión de los genes que codifican a los quimioatrayentes específicos, como la IL-8 y CXCL18b, es atenuada por la BEC. Genes que codifican para CCL2 y CXCL11aa, quimiocinas necesarias para el reclutamiento de los macrófagos no se alteran (Xie *et al.*, 2019). Estos datos indican que la activación del GR inhibe la migración de los neutrófilos hacia el sitio dañado permitiendo que se concentren en el torrente sanguíneo. Por consiguiente, varios estudios han demostrado que los GC pueden inducir la eosinopenia tanto en humanos como en macacos, aunque esto no se observa en los ratones. Este fenómeno está mediado por el receptor de la quimiocina CXCR4 tras la administración de la metilprednisolona (GC sintético) y de la prednisona (corticoesteroide sintético), de manera que se promueve la migración de los eosinófilos a la médula ósea, bajando su conteo sanguíneo (Hong *et al.*, 2020). Además, se sugiere que, fuera de la circulación, las células son llevadas a apoptosis, pues existe una sobreexpresión de las proteínas proapoptóticas (Khoury *et al.*, 2018).

BEC no está implicada en la migración de los macrófagos, pero sí en su diferenciación, concretamente al inhibir el fenotipo M1 (proinflamatorio). En un análisis transcriptómico del pez cebra se observó una disminución en los genes asociados a M1 (como el TNF-1 y las IL-1 β e IL-6) tras la administración de BEC (Xie *et al.*, 2019). Acorde con esto, Meers y colaboradores, utilizaron un modelo de colitis infecciosa en los ratones con delección del GR específica en células mieloides (GR^{LysM}), y reportaron una alta expresión de las IL-1 β e IL-6. Además, también se ven afectados los genes característicos del fenotipo M2 (antiinflamatorio), con una disminución en los receptores *scavenger* CD163 y CD206, así como en la citocina antiinflamatoria IL-10 (Meers *et al.*, 2018). El GR no sólo está implicado en la inmunidad innata, también participa en la respuesta adaptativa. En modelos murinos se ha mostrado un aumento de las células Treg en el timo tras el tratamiento con GC, y esto se relaciona con el aumento de las citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF β (Ugor *et al.*, 2018). Los estudios han demostrado que los linfocitos B también expresan al GR y que su activación lleva directamente a la apoptosis, pues incrementa BCL2L11 (mediador de la muerte celular que interactúa con Bcl-2), y actúa como un factor proapoptótico en este tipo celular (Sakurai *et al.*, 2019; Courties *et al.*, 2019).

Además del GR, también se ha estudiado el papel del MR en la respuesta inmune; este pertenece a la familia de receptores de los esteroides y se comportan como factor de transcripción dependiente del ligando, al igual que el GR (Griesler, Schuelke, Uhlig, Gadasheva & Grossmann, 2022). Se ha descrito que la inhibición del MR puede modular la inflamación al favorecer al fenotipo M2 en los macrófagos, ya que durante un tratamiento con finerenona (antagonista de MR) se da una disminución cercana al 50% de los marcadores del fenotipo M1 en los macrófagos, respecto a los específicos para M2 que aumentan su expresión (Barrera-Chimal *et al.*, 2018). En contraste, al

estimular el MR se presentan respuestas de la inmunidad adaptativa que promueven el proceso proinflamatorio, además se ha determinado que este receptor participa en la activación de las células Th17 (linfocitos T cooperadores proinflamatorios), y en la expresión de la IL-6 (Amador *et al.*, 2014).

Por otro lado, tenemos al AR, que de igual forma regula la transcripción genética al translocar al núcleo, posterior a la interacción con su agonista (Chang, Yeh, Lee & Chang, 2013). Este receptor se ha identificado en células tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, y su activación se asocia a un papel inmunosupresor (Vom Steeg *et al.*, 2020; Chang *et al.*, 2013), principalmente inhibiendo la respuesta quimiotáctica hacia un sitio de daño o infección. Esto se comprobó en un modelo de inflamación pulmonar, donde los ratones castrados (es decir, que no expresan moléculas androgénicas) contaban con mayor cantidad de eosinófilos en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) en comparación con aquellos ratones a los que se les administró dihidrotestosterona (DHT), ligando natural del AR. Se presenta así, la función del receptor para suprimir la inflamación generada en el pulmón (Becerra, Strickland, Keselman & Heller, 2018). En otros estudios se ha reportado también un incremento de neutrófilos monocitos, eosinófilos y linfocitos T CD8+, en ratones infectados con influenza AH1N1 que cuentan con gonadectomía, esto tras la administración de testosterona (Vom Steeg *et al.*, 2020). Adicionalmente, el AR es capaz de activarse en ILC2. Blanquart y colaboradores utilizaron ratones transgénicos, en los que la expresión del gen de la luciferasa era inducido por la unión endógena del AR a sus elementos de respuesta. En este estudio, se produjo una fuerte actividad de la luciferasa en las ILC2, y de esta forma demostraron la expresión de un AR endógeno funcionalmente activo por parte de estas células. Además, posterior a la administración de testosterona a los ratones con gonadectomía, se redujo a la mitad la población pulmonar de ILC2 (Blanquart *et al.*, 2022); por lo que el AR también está implicado en la inhibición de este tipo celular. Con énfasis en el desempeño del receptor en la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M2, dentro de un análisis genético en un modelo murino de inflamación pulmonar, se identificó que una reconstitución de DHT en ratones castrados reducía la expresión de Ym1 (rodent-specific chitinase-like Protein, CLP), una proteína relacionada al fenotipo M2 (Becerra-Díaz *et al.*, 2018). Existen reportes que muestran una asociación negativa entre los niveles de testosterona y el factor activador de las células B (BAFF), que está relacionado con el desarrollo, proliferación, activación y supervivencia de los linfocitos B (Battaglino, Nguyen, Summers & Morse, 2019).

REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA A TRAVÉS DE LOS GC Y LOS ANDRÓGENOS

En la circulación sanguínea, los GC son transportados por la globulina de unión a los corticoesteroides (CBG). Una vez que los GC alcanzan sus tejidos diana, se unen al GR, que se dimeriza

y transloca al núcleo para unirse a los elementos de respuesta al GR (GRE) en las secuencias promotoras de genes asociados a la respuesta inmune. Como se ha mencionado anteriormente, los GC actúan sobre una variedad de células y su efecto sobre el sistema inmunológico es, principalmente, inmunosupresor y antiinflamatorio. Tanto la inmunidad innata como la adaptativa son reguladas en múltiples niveles por el cortisol; esta hormona modula el tráfico, metabolismo y crecimiento de las células, así como su diferenciación y apoptosis. De igual forma, los GC interfieren también en la adhesión y migración celular inmune. De manera *in vitro*, se ha demostrado que, a través del GR, se reduce la adhesión endotelial de los linfocitos al inhibir LFA-1 y CD2 (factores implicados en este proceso) (Pipitone *et al.*, 2001). Además, *in vivo*, previenen la síntesis de una variedad de citocinas proinflamatorias (Quatrini & Ugolini, 2021). NF- κ B es un factor de transcripción clave en la respuesta inflamatoria mediada por células inmunes, que promueven la producción de citocinas. Es interesante que el GR activado interactúe directamente con p65 y p50 (subunidades de NF- κ B) bloquean su translocación al núcleo y evitan la expresión génica de TNF- α e IL-1 (McKay & Cidlowski, 2000). Los GR son un componente vital para el efecto antiinflamatorio por cortisol. Macrófagos y DC que no lo expresan producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias (Bhattacharyya, Brown, Brewer, Vogt & Muglia, 2007; Li, Munitic, Mittelstadt, Castro & Ashwell, 2015). Los GC también pueden interferir con la maduración y activación de las DC al regular a la baja marcadores de maduración (B-7 y MHC-II), además de disminuir su capacidad de activar linfocitos T CD8+ (Falcon-Beas *et al.*, 2019; Bain *et al.*, 2018). Por otra parte, varios estudios destacan la capacidad de los GC para la respuesta inmune antitumoral (Chen, Jondal & Yakimchuk, 2018). También se ha encontrado que disminuyen la secreción de las IL-12 e IL-18 en monocitos y macrófagos, al reducir, a su vez, la respuesta Th1, clave en el mecanismo antimicrobiano (Ma *et al.*, 2004). A los GC, se les atribuye la capacidad para promover la apoptosis en los linfocitos T (Luchak *et al.*, 2020). Además, el GR puede establecer interacciones proteína-proteína con factores de transcripción asociados a la polarización de los linfocitos Th1. En los estudios *in vitro* e *in vivo*, se encontró que su forma activa frena la actividad de T-bet (*T-box* expresado en las células T), al interactuar físicamente con este factor de transcripción (Lieberman *et al.*, 2007). Contrariamente, otros grupos de trabajo mencionan que los GC favorecen la diferenciación de los linfocitos hacia el fenotipo Th2, aumentan la producción de las citocinas asociadas (IL-4, IL-10 e IL-13) (Hu *et al.*, 2018) y favorecen la activación de las células Treg (Ugor *et al.*, 2018). De esta manera los GC además de reprimir la actividad de las células inmunes son clave en la respuesta a la inflamación, las infecciones y el cáncer.

Al igual que el cortisol, los andrógenos también tienen propiedades inmunoregulatoras. Dentro de la inmunidad innata, por ejemplo, la actividad oxidante de los neutrófilos y los macrófagos en respuesta a la DHEA/DHEA-S y testosterona,

son opuestos; ya que esta última disminuye la producción del óxido nítrico (NO) al restringir la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en los macrófagos murinos (Friedl, Brunner, Moeslinger & Spieckermann, 2000), afecta la capacidad bactericida de los neutrófilos por una posible alteración en la actividad mieloperoxidasa de estas células (Scalerandi *et al.*, 2018), lo que conlleva a un mayor riesgo de infección. Otros estudios demuestran que la DHEA-S, pero no la DHEA, favorece la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en los neutrófilos humanos como dosis-dependiente y sin activación de los AR, pero sí de la proteína cinasa C beta (PKC- β); uno de los hallazgos más relevantes fue la identificación de un transportador peptídico de aniones orgánicos, que permite la entrada de la DHEA-S y, cuya expresión resultó ser exclusiva de los neutrófilos (Radford *et al.*, 2010). En cuanto a las células NK, se ha reportado que la DHEA-S potencia su actividad citotóxica, para favorecerlas a través de un mecanismo autocrino mediado por el factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I), (Solerte *et al.*, 1999).

Los receptores tipo *toll* (TLR) son claves en la activación de las células fagocíticas. Está descrito que la administración de la DHEA en un modelo murino de sepsis incrementa la expresión de TLR-2 y TLR-4 en macrófagos esplénicos, y reduce la mortalidad de los ratones (Matsuda *et al.*, 2005). Otro tipo de células innatas que puede ser regulado por andrógenos, son las DC. Se ha reportado que la DHEA-S induce la maduración de estas células *in vivo* e *in vitro* (Chernykh *et al.*, 2015; Leplina *et al.*, 2009). En cuanto a la inmunidad adaptativa, *in vitro*, la DHEA promueve la proliferación de timocitos durante las infecciones parasitarias (Filipin *et al.*, 2010) y estimula la respuesta de los linfocitos Th1 a través de la activación de las DC (Leplina *et al.*, 2009). La diferencia es con la testosterona que bloquea la diferenciación de los linfocitos Th1 al disminuir la fosforilación del factor de transcripción STAT-4 (transductor de señal y activador de la transcripción) mediada por IL-12 (Kissick *et al.*, 2014). El andrógeno también provoca la apoptosis de los macrófagos murinos, en un modelo de infección parasitaria, a través de la vía Fas/FasL y de la caspasa-8 (Liu *et al.*, 2005). Las células Treg son de gran importancia en la modulación de la respuesta inmune y la prevención de las enfermedades inflamatorias y, al igual que otro fenotipo de linfocitos, son reguladas por los andrógenos. Estudios realizados *in vitro* por Walecki *et al.* (2015) mostraron que la testosterona y la DHEA, a través de los AR, modulan la expresión del factor *Forkhead Box P3* (Foxp3), regulador maestro del desarrollo y la función de las células Treg. Lo interesante del estudio es que este efecto está mediado por metilación en la región codificadora de *Foxp3* y por los cambios en la acetilación de la histona 4, *indicando un nuevo mecanismo de regulación a través de la modulación epigenética*. (Walecki *et al.*, 2015). En cuanto a la acción de los andrógenos sobre los linfocitos B, se conoce que dependen de la concentración, ya que cuando estas células se estimulan con la DHEA a niveles fisiológicos ($1 \times 10^{-6} \text{M}$ a $1 \times 10^{-7} \text{M}$) proliferan

significativamente, pero cuando se usan concentraciones más altas ($5 \times 10^{-5} \text{M}$ y $1 \times 10^{-4} \text{M}$) la proliferación disminuye (Cao, Yu, Zhao & Ma, 2019).

TUBERCULOSIS

Las infecciones respiratorias son la tercera causa de muerte a nivel mundial, y la primera por enfermedades transmisibles, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Entre estas infecciones bacterianas de tipo respiratorio se destaca la tuberculosis (TB), por causar una alta mortalidad (WHO, 2022).

Durante los últimos 25 años, antes de la aparición del COVID-19, la TB fue la principal causa de muerte entre las enfermedades infecciosas. Se estima que alrededor de 10 millones de personas enferman anualmente por TB, y la aparición de la fármaco resistencia va en aumento, por lo que sigue siendo una emergencia de salud pública global, de hecho, se estima que alrededor de un cuarto de la población mundial se encuentra infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Acorde a la OMS, el tratamiento estándar para la TB farmacorresistente, ya sea multirresistente (TB-MDR) o resistente a fármacos de segunda línea (TB-XDR), tiene un porcentaje de fallo considerablemente alto, lo que subraya la urgente necesidad de nuevas alternativas terapéuticas. En promedio, el éxito del tratamiento de la TB-MDR es de aproximadamente 56% y el de la TB-XDR es aún más bajo, alrededor del 39%. Estos datos resaltan la gravedad de la situación y la importancia crítica de desarrollar tratamientos más efectivos y accesibles para abordar la TB farmacorresistente, una amenaza continua para la salud global (WHO, 2022). Tan solo en México se reportaron más de 28 mil casos de tuberculosis en el 2022 (Salud, 2023).

Aunque la TB afecta cualquier órgano, la enfermedad pulmonar es la más común, sin embargo, su desarrollo extrapulmonar ocurre mediante la diseminación del bacilo por vía hematogena o linfática a partir de lesiones alveolares (Pezzella, 2019).

La infección primaria ocurre por la inhalación de aerosoles que son liberados por los pacientes con la enfermedad activa al toser, hablar o estornudar (Natarajan, Beena, Devnikar & Mali, 2020). En este sentido, es importante destacar que para que la infección se establezca, los potenciales hospederos deben estar expuestos de manera continua, ya que no todos los bacilos alcanzan el espacio alveolar o bien, son destruidos por la acción tensioactiva del surfactante pulmonar y péptidos antimicrobianos (AMPs) que son producidos por las células del epitelio respiratorio (Cardona, 2018; Rivas-Santiago *et al.*, 2005).

Las principales células que son infectadas por Mtb son los macrófagos alveolares, que secretan quimiocinas y citocinas proinflamatorias tras fagocitar al bacilo. Posteriormente, ocurre el reclutamiento y la activación de otras células inmunes, principalmente los linfocitos. La presentación antigénica de los macrófagos a linfocitos T a través de la MHC promueve

la producción de IFN- γ , clave para la activación de los macrófagos infectados y su eliminación de la micobacteria (Gammack, Doering & Kirschner, 2004; Parbhoo, Schurz, Mouton & Sampson, 2022), (Figura 2). Sin embargo, Mtb tiene la habilidad de inhibir la maduración del fagosoma, para evitar la activación del sistema inmune y favorecer la multiplicación del bacilo en el interior de los macrófagos, lo que a su vez permite su diseminación (Suárez *et al.*, 2019). Posterior a ser fagocitada, secreta la proteína de secreción temprana ESAT-6, fundamental en la virulencia del bacilo, ya que evita la unión fagosoma – lisosoma y por lo tanto le permite alcanzar el espacio

citoplasmático para dividirse. Se estima que en un promedio de cinco días, los macrófagos alveolares infectados entran en necrosis, por lo que Mtb es liberada al espacio extracelular en donde nuevamente es fagocitada, y se establece el ciclo de división y diseminación (Cardona, 2018).

A la contención en granulomas, se le denomina estado de latencia, o bien de eliminación del bacilo, que depende de la activación de los macrófagos promovida por los linfocitos T mediante la liberación de IFN- γ y TNF- α (Natarajan *et al.*, 2020). Se ha sugerido que existe un bajo transporte de oxígeno

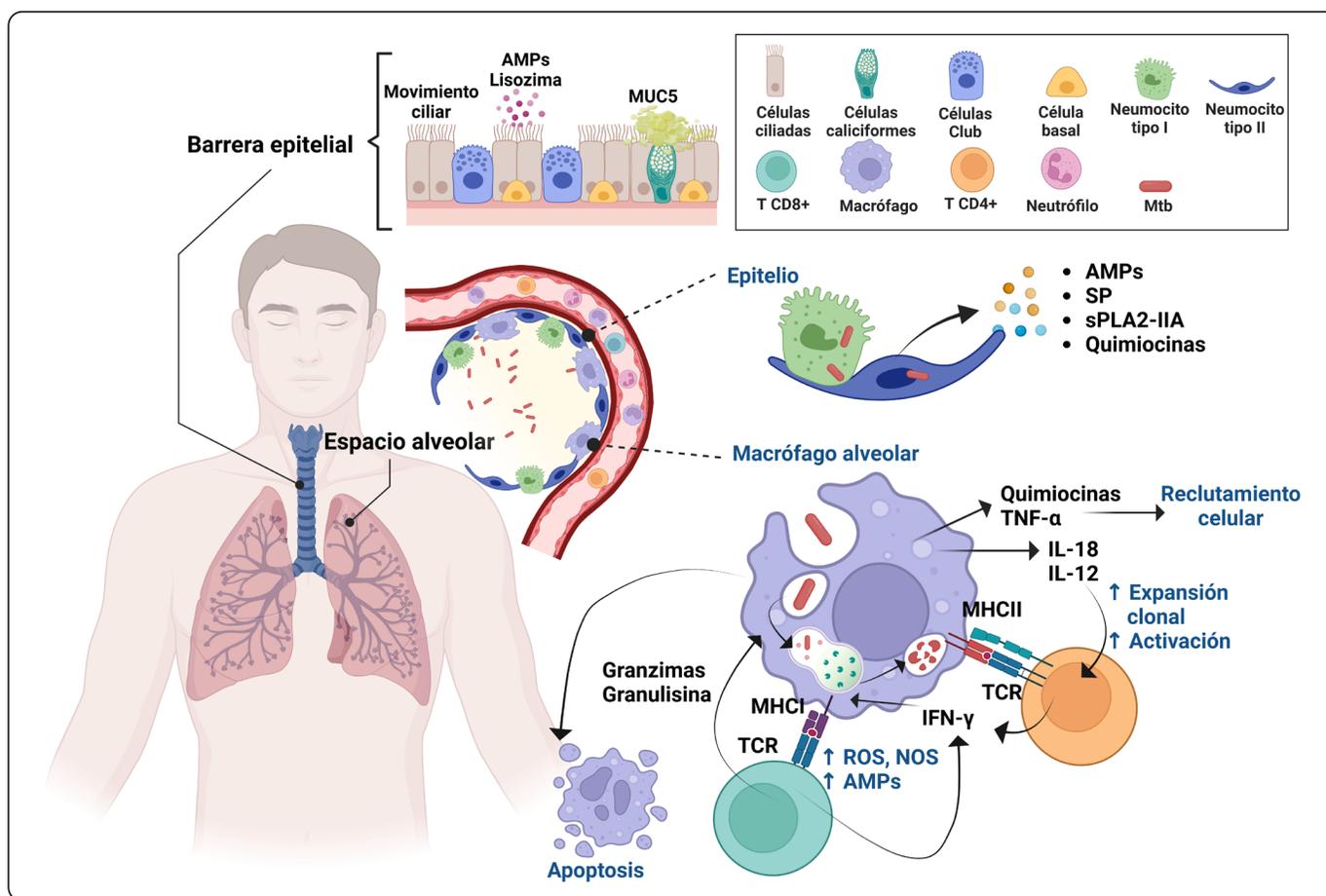


Figura 2. Inmunidad innata en pulmón frente a la TB. La primera línea de defensa se compone por la barrera epitelial. Aquí, las células caliciformes secretan moco para evitar la entrada de patógenos, en conjunto con el movimiento ciliar se favorece la eliminación de cuerpos extraños, además, las células ciliadas también secretan factores antimicrobianos como AMPs y lisozima. En las vías inferiores, los alvéolos se encuentran constituidos por neumocitos tipo 1 y tipo 2. Estos últimos producen SP que se unen a LPS, opsonizando a la bacteria, y también secretan AMPs, sPLA2-IIA y quimiocinas para la eliminación de Mtb. En los vasos sanguíneos circundantes se encuentran otras células inmunes, como los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos, que son reclutadas al sitio de la infección, principalmente mediadas por TNF- α y las quimiocinas secretadas por los macrófagos alveolares. Estos macrófagos, fagocitan a Mtb y la procesan por medio del fagolisosoma para llevar a cabo la presentación antigénica a linfocitos T CD8+ y T CD4+ a través del MHC I y II respectivamente, y el receptor de células T; e inicia la respuesta inmune adaptativa. Además, secretan citocinas como IL-12 e IL-18, que activan a T CD4+ para su expansión clonal y la producción de IFN- γ . Este actúa en los macrófagos y promueve la producción de AMPs, ROS y NOS que, dentro del fagolisosoma, favorecen la eliminación de Mtb. T CD8+ también producen IFN- γ , y además liberan granulisina y granzimas que llevan al macrófago infectado a la apoptosis. AMPs, péptidos antimicrobianos; SP, proteína surfactante; Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*; sPLA2-IIA, fosfolipasa A2; TNF- α , factor de la necrosis tumoral alfa; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; IL, interleucina; ROS, especies reactivas de oxígeno; NOS, especies reactivas de nitrógeno; IFN- γ , interferón gamma. Elaboración personal creada en BioRender.com

dentro de los granulomas tuberculosos, lo que a su vez tiene efectos negativos sobre la activación de las células inmunes, y Mtb es capaz de adaptarse y persistir en ambientes hipóxicos (Pezzella, 2019). Una vez establecida la infección, el tiempo de aparición de los síntomas es variable, en sólo días o hasta décadas después. Los síntomas clásicos de la TB pulmonar incluyen fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga crónica y tos persistente. Lo inespecífico de los síntomas dificulta su diagnóstico y por lo tanto, el inicio del tratamiento, lo que a su vez se asocia con el desarrollo de una enfermedad severa (Suárez *et al.*, 2019).

EFFECTOS DEL CORTISOL Y DE LA DHEA PARA REGULAR LA INMUNIDAD CELULAR INNATA Y LA ADAPTATIVA EN LA TUBERCULOSIS: POSIBLES USOS TERAPÉUTICOS

En varios estudios, se ha reportado el impacto de los niveles del cortisol y de la DHEA durante la TB. En este sentido, se ha observado que pacientes con la enfermedad tienen un aumento en el cortisol, una marcada disminución de la DHEA y una elevada respuesta inflamatoria (incrementos de IL-6, IL-1 β e IFN- γ) al compararlos con controles sanos (Tsegaye *et al.*, 2022; Santucci *et al.*, 2011). Además, los individuos con TB tienen un índice de cortisol/DHEA más alto, que se incrementa con respecto a la gravedad de la enfermedad pulmonar (Bozza *et al.*, 2007; Fernandez *et al.*, 2020; Bozza *et al.*, 2009). Sin embargo, en diversos estudios se observa que, después del tratamiento farmacológico contra la TB durante seis meses, los niveles de la DHEA se incrementan, y los del cortisol disminuyen significativamente (Tsegaye *et al.*, 2022; Diaz *et al.*, 2017; Bongiovanni *et al.*, 2012). Esta regulación hormonal post-tratamiento se relaciona con los pacientes que se curan de la infección micobacteriana (Kleynhans *et al.*, 2017). En

cuanto a los modelos *in vivo*, el aumento en los niveles de la corticosterona, promueven el crecimiento de *Mycobacterium avium* en los ratones susceptibles al patógeno, efecto que se ve contrarrestado con el tratamiento de un antagonista del GR (RU486), (Brown *et al.*, 1993). En modelos de pez cebra, se vio que la administración de los GC aumenta la carga bacteriana y promueve la diseminación de *Mycobacterium marinum* al afectar la capacidad fagocítica de los macrófagos (Xie, Meijer & Schaaf, 2021). En cambio, se ha reportado una mejoría en la supervivencia, un menor grado de afectación pulmonar y una disminución de la carga bacilar en los ratones infectados con Mtb al administrarles la DHEA (Hernandez-Pando *et al.*, 1998). En otro trabajo, se vio que un análogo sintético de la DHEA (16 α -epiandrosterona) atenúa la síntesis de la corticosterona y redujo la expresión de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 (11-BHSD1), una enzima que regula la activación intracelular de los GC; además, este análogo también disminuye la neumonía y reduce la carga bacteriana en los ratones infectados con Mtb (Lopez-Torres *et al.*, 2021). Los estudios *in vitro* han mostrado que las hormonas esteroideas tienen efectos diferenciales sobre las células de la inmunidad innata. Por ejemplo, el cortisol disminuye la capacidad fagocítica de los macrófagos contra Mtb, a diferencia de la DHEA que la fagocitosis disminuye su crecimiento intracelular y aumenta el número de autofagosomas formados (Bongiovanni *et al.*, 2015), (Figura 3). En cuanto a las DC, al ser infectadas con Mtb y estimuladas con cortisol, disminuyen su expresión de MHC-I y MHC-II, importantes para la presentación antigénica. En cambio, el estímulo con la DHEA incrementa estos marcadores y los niveles de IL-12. Además, el andrógeno mejora la proliferación de las células T específicas del antígeno y la producción de IFN- γ . Por lo tanto, se trata de un regulador clave en la presentación antigénica y

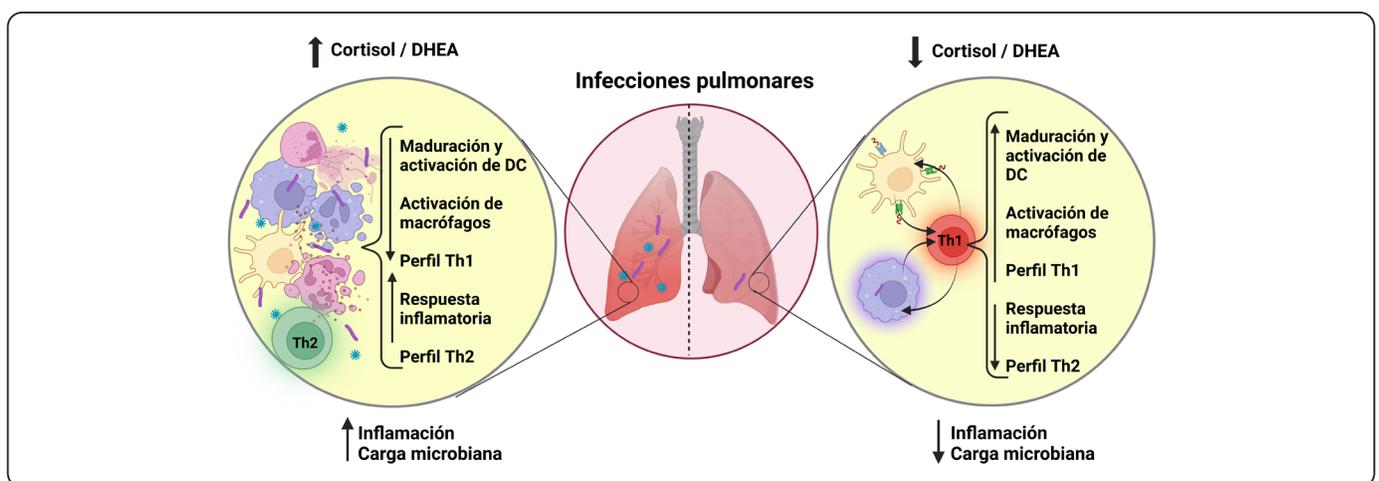


Figura 3. Alteraciones del índice cortisol/DHEA y su efecto sobre la respuesta inmune durante la infección pulmonar. Durante el curso de las infecciones pulmonares, los pacientes tienen un índice de cortisol/DHEA elevado (parte izquierda) lo que se ha relacionado con una mayor carga microbiana y más cuadros de inflamación pulmonar; lo que favorece la aparición de una respuesta inmune deficiente asociada con la progresión de la enfermedad. En cambio, los pacientes con un índice disminuido presentan un menor grado de inflamación y menor carga microbiana (parte derecha). En este estado, la respuesta inmune es efectiva tanto para la eliminación del patógeno, como para iniciar la respuesta inmune adaptativa. Elaboración personal creada en BioRender.com

de la inducción de las citocinas asociadas a la respuesta Th1 (Angerami *et al.*, 2013). Las células T CD4⁺ son imprescindibles para la eliminación de los bacilos, a través de la producción de un perfil de las citocinas que permiten la activación de los macrófagos. En este sentido, se ha estudiado el efecto de Mtb, la DHEA y su metabolito biológicamente activo 7-oxo-DHEA (7-OD) en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con VIH/TB. El resultado de las investigaciones es que, la infección con Mtb promueve un fenotipo regulador en estas células (CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺), y las estimuladas con la DHEA y 7-OD se diferencian de Th1 (T-bet⁺) con una mayor producción de IFN- γ y TNF- α , además 7-OD reduce los niveles de las células reguladoras. En cambio, los estímulos con cortisol disminuyen la de las PBMCs cuando son estimuladas con los antígenos micobacterianos, lo que se ve reflejado en un decremento de IFN- γ (Mahuad *et al.*, 2004).

Aunque los mecanismos, de cómo la DHEA regula la infección de Mtb en las células inmunes innatas, no están completamente dilucidados, se sabe que esta hormona atenúa la infección a través de la inducción de las vías autofágicas y la producción de AMPs como HBD-2 y LL-37, visto en estudios con macrófagos y células epiteliales pulmonares (Marin-Luevano *et al.*, 2021). Incluso, un estudio reciente propone que la DHEA interfiere en la síntesis del ácido micólico, componente de la pared micobacteriana, al bloquear la actividad de la 2-trans-enoil-ACP reductasa (InhA). Por lo que este andrógeno tendría un efecto directo sobre la biosíntesis de la pared celular de Mtb. De hecho, también se ha reportado un efecto bactericida de la DHEA sobre Mtb como dosis-dependiente (Hernandez-Bustamante *et al.*, 2022), (Figura 4).

CONCLUSIONES

Es esencial investigar nuevas fronteras de estudio para comprender mejor el papel de las hormonas en la progresión y tratamiento de las enfermedades. Un aspecto relevante es examinar cómo es que las hormonas adrenales interactúan con otros sistemas endocrinos, como el reproductivo o el de respuesta al estrés (hipotálamo-pituitaria), durante el curso de la enfermedad. Estudiar estas interacciones ofrecería una valiosa información sobre cómo las fluctuaciones naturales en las hormonas derivan en la propensión a las infecciones y en la eficacia de los tratamientos.

Otro aspecto prometedor es identificar los biomarcadores específicos de las hormonas adrenales en los pacientes con enfermedades infecciosas. Esto ayudaría a la precisión de las pruebas de diagnóstico y a la identificación de subgrupos de pacientes que se beneficiarían con tratamientos personalizados para regular las respuestas hormonales.

La investigación sobre la influencia de los esteroides adrenales en la modulación de la inmunidad innata proporciona una base sólida para explorar nuevos campos de estudio. Al abordar estos

aspectos, la comprensión se completaría al conocer cómo los corticoesteroides afectan a enfermedades como la tuberculosis y otras infecciones, lo que en última instancia mejoraría las estrategias en el tratamiento de la enfermedad con técnicas más eficaces.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo no recibió financiamiento.

REFERENCIAS

- Amador, C. A., Barrientos, V., Pena, J., Herrada, A. A., Gonzalez, M., Valdes, S., Carrasco, L., Alzamora, R., Figueroa, F., Kalergis, A. M. & Michea, L. (2014). Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes. *Hypertension*, **63**(4), 797-803. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02883>
- Angerami, M., Suarez, G., Pascutti, M. F., Salomon, H., Bottasso, O. & Quiroga, M. F. (2013). Modulation of the phenotype and function of *Mycobacterium tuberculosis* stimulated dendritic cells by adrenal steroids. *Int. Immunol.*, **25**(7), 405-411. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt004>
- Bain, C. R., Draxler, D. F., Taylor, R., Wallace, S., Gouldthorpe, O., Corcoran, T. B., Myles, P. S., R, L. M. & Bozaoglu, K. (2018). The early in-vivo effects of a single anti-emetic dose of dexamethasone on innate immune cell gene expression and activation in healthy volunteers. *Anaesthesia*, **73**(8), 955-966. <https://doi.org/10.1111/anae.14306>
- Barden, A., Phillips, M., Hill, L. M., Fletcher, E. M., Mas, E., Loh, P. S., French, M. A., Ho, K. M., Mori, T. A. & Corcoran, T. B. (2018). Antiemetic doses of dexamethasone and their effects on immune cell populations and plasma mediators of inflammation resolution in healthy volunteers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **139**, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.004>
- Barrera-Chimal, J., Estrela, G. R., Lechner, S. M., Giraud, S., El Moghrabi, S., Kaaki, S., Kolkhof, P., Hauet, T. & Jaisser, F. (2018). The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int.*, **93**(6), 1344-1355. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.016>
- Battaglino, R. A., Nguyen, N., Summers, M. & Morse, L. R. (2019). B Cell-Activating Factor Is Associated with Testosterone and Smoking Status in Non-Ambulatory Men with Chronic Spinal Cord Injury. *J. Neurotrauma*, **36**(24), 3332-3337. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6221>
- Becerra-Diaz, M., Strickland, A. B., Keselman, A. & Heller, N. M. (2018). Androgen and Androgen Receptor as Enhancers of M2 Macrophage Polarization in Allergic Lung Inflammation. *J. Immunol.*, **201**(10), 2923-2933.

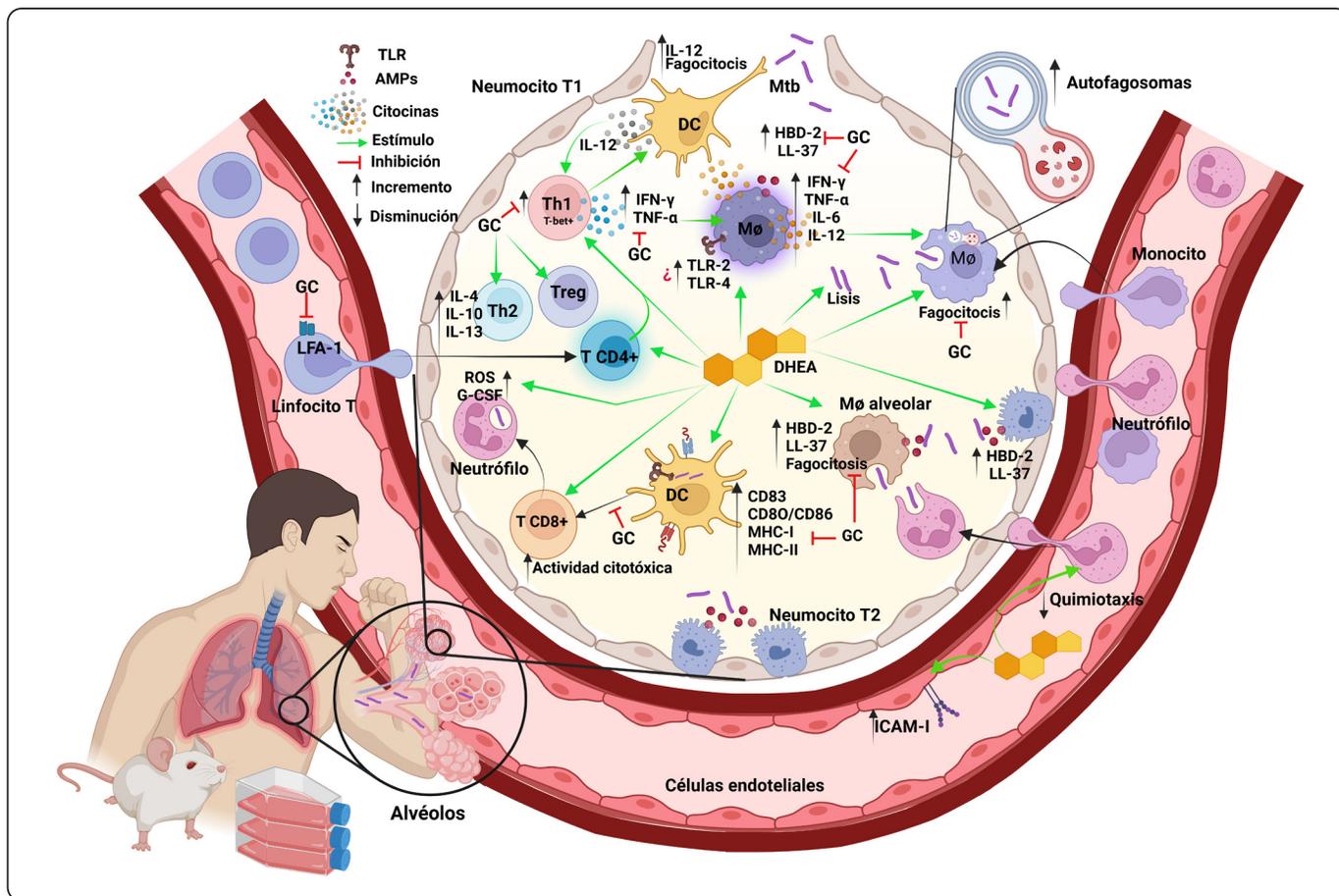


Figura 4. Potenciales Interacciones inmunoendocrinas durante la infección por *Mycobacterium tuberculosis* basadas en la evidencia *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Los GC afectan la adhesión de los linfocitos al regular LFA-I, en cambio DHEA, favorece el aumento de los niveles de ICAM-I en las células endoteliales. Asimismo, este andrógeno posee un efecto bactericida sobre Mtb y promueve la secreción de los AMPs en los neumocitos T2; en los macrófagos alveolares y los MDMs, provoca una mayor secreción de citocinas proinflamatorias y de los AMPs, además de un aumento en la fagocitosis y el número de autofagosomas. En las DC favorece su maduración e incrementa las moléculas más importantes para la presentación antigénica. En los neutrófilos eleva la producción de las ROS y del G-CSF, y permite el reclutamiento de más neutrófilos, asimismo, para limitar el exceso de inflamación por estas células, la DHEA disminuye su quimiotaxis. En la inmunidad adaptativa ayuda en la diferenciación a un perfil Th1 y se intensifican las citocinas asociadas, lo que potencia la inmunidad innata y en las células T CD8+ se eleva su actividad citotóxica. Finalmente, los GC antagonizan a la mayoría de los efectos de la DHEA para la aparición de un perfil hacia Treg y Th2 indeseable durante la infección temprana. Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*; DC, células dendríticas; Mφ, Macrófagos; MDMs, macrófagos derivados de monocitos; Th1/2, Linfocitos T cooperadores; Treg, célula T reguladora; IL, Interleucina; GC glucocorticoide, AMPs, péptidos antimicrobianos; HBD-2, β defensiva humana tipo 2; TLR, receptor tipo Toll; ROS, especies reactivas de oxígeno; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; LFA-I, antígeno de función leucocitaria I; ICAM-I, molécula de adhesión intercelular I. Elaboración personal creada en BioRender.com

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800352>
 Bereshchenko, O., Migliorati, G., Bruscoli, S. & Riccardi, C. (2019). Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper: A Novel Anti-inflammatory Molecule. *Front. Pharmacol.*, **10**, 308. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00308>
 Bethin, K. E., Vogt, S. K. & Muglia, L. J. (2000). Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(16), 9317-9322. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9317>
 Bhattacharyya, S., Brown, D. E., Brewer, J. A., Vogt, S. K. &

Muglia, L. J. (2007). Macrophage glucocorticoid receptors regulate Toll-like receptor 4-mediated inflammatory responses by selective inhibition of p38 MAP kinase. *Blood*, **109**(10), 4313-4319. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-048215>
 Blanquart, E., Mandonnet, A., Mars, M., Cenac, C., Anesi, N., Mercier, P., Audouard, C., Roga, S., Serrano de Almeida, G., Bevan, C. L., Girard, J. P., Pelletier, L., Laffont, S. & Guery, J. C. (2022). Targeting androgen signaling in ILC2s protects from IL-33-driven lung inflammation, independently of KLRG1. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **149**(1), 237-251 e212.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.029>
- Bodera, P., Stankiewicz, W. & Kocik, J. (2014). Interactions of orphanin FQ/nociceptin (OFQ/N) system with immune system factors and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Pharmacol. Rep.*, **66(2)**, 288-291. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.12.003>
- Bongiovanni, B., Diaz, A., D'Attilio, L., Santucci, N., Didoli, G., Lioi, S., Nannini, L. J., Gardenez, W., Bogue, C., Besedovsky, H., del Rey, A., Bottasso, O. & Bay, M. L. (2012). Changes in the immune and endocrine responses of patients with pulmonary tuberculosis undergoing specific treatment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1262**, 10-15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06643.x>
- Bongiovanni, B., Mata-Espinosa, D., D'Attilio, L., Leon-Contreras, J. C., Marquez-Velasco, R., Bottasso, O., Hernandez-Pando, R. & Bay, M. L. (2015). Effect of cortisol and/or DHEA on THP1-derived macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb.)*, **95(5)**, 562-569. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.05.011>
- Bozza, V., D'Attilio, L., Didoli, G., Santucci, N., Nannini, L., Bogue, C., Del Rey, A., Besedovsky, H., Bay, M. L. & Bottasso, O. (2009). The adrenal steroid response during tuberculosis and its effects on the mycobacterial-driven IFN-gamma production of patients and their household contacts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1153**, 247-255. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03976.x>
- Bozza, V. V., D'Attilio, L., Mahuad, C. V., Giri, A. A., Del Rey, A., Besedovsky, H., Bottasso, O. & Bay, M. L. (2007). 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(1)**, 97-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.01952.x>
- Brown, D. H., Sheridan, J., Pearl, D. & Zwilling, B. S. (1993). Regulation of mycobacterial growth by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: differential responses of *Mycobacterium bovis* BCG-resistant and -susceptible mice. *Infect. Immun.*, **61(11)**, 4793-4800. <https://doi.org/10.1128/iai.61.11.4793-4800.1993>
- Busada, J. T., Peterson, K. N., Khadka, S., Xu, X., Oakley, R. H., Cook, D. N. & Cidlowski, J. A. (2021). Glucocorticoids and Androgens Protect From Gastric Metaplasia by Suppressing Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation. *Gastroenterology*, **161(2)**, 637-652 e634. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.075>
- Cain, D. W. & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.*, **17(4)**, 233-247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- Cao, J., Yu, L., Zhao, J., & Ma, H. (2019, Aug). Effect of dehydroepiandrosterone on the immune function of mice *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Immunol.*, **112**, 283-290. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.06.004>
- Cardona, P. J. (2018). Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)*, **36(1)**, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.015> (Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis.)
- Chang, C., Yeh, S., Lee, S. O. & Chang, T. M. (2013). Androgen receptor (AR) pathophysiological roles in androgen-related diseases in skin, bone/muscle, metabolic syndrome and neuron/immune systems: lessons learned from mice lacking AR in specific cells. *Nucl. Recept. Signal.*, **11**, e001. <https://doi.org/10.1621/nrs.11001>
- Chen, L., Jondal, M. & Yakimchuk, K. (2018). Regulatory effects of dexamethasone on NK and T cell immunity. *Inflammopharmacology*, **26(5)**, 1331-1338. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0418-0>
- Chernykh, E. R., Leplina, O. Y., Tikhonova, M. A., Seledtsova, N. V., Tyrinova, T. V., Khonina, N. A., Ostanin, A. A. & Pasman, N. M. (2015). Elevated levels of dehydroepiandrosterone as a potential mechanism of dendritic cell impairment during pregnancy. *BMC Immunol.*, **16(1)**, 2. <https://doi.org/10.1186/s12865-014-0065-9>
- Conley, A. J., Corbin, C. J., Thomas, J. L., Gee, N. A., Lasley, B. L., Moeller, B. C., Stanley, S. D. & Berger, T. (2012). Costs and consequences of cellular compartmentalization and substrate competition among human enzymes involved in androgen and estrogen synthesis. *Biol. Reprod.*, **86(1)**, 1-8. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.094706>
- Courties, G., Frodermann, V., Honold, L., Zheng, Y., Herisson, F., Schloss, M. J., Sun, Y., Presumey, J., Severe, N., Engblom, C., Hulsmans, M., Cremer, S., Rohde, D., Pittet, M. J., Scadden, D. T., Swirski, F. K., Kim, D. E., Moskowitz, M. A. & Nahrendorf, M. (2019). Glucocorticoids Regulate Bone Marrow B Lymphopoiesis After Stroke. *Circ. Res.*, **124(9)**, 1372-1385. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314518>
- Csaba, G. (2014). Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, **61(3)**, 241-260. <https://doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.3.1>
- D'Attilio, L., Diaz, A., Fernandez, R. D. V., Bongiovanni, B., Santucci, N., Didoli, G., Lioi, S., Gardenez, W., Nannini, L. J., Del Rey, A., Besedovsky, H., Bottasso, O. & Bay, M. L. (2018). The neuro-endocrine-immune relationship in pulmonary and pleural tuberculosis: a better local profile in pleural fluid. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **22(3)**, 321-327. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0270>
- Diaz, A., Bongiovanni, B., D'Attilio, L., Santucci, N., Didoli, G., Fernandez, R. D. V., Kovalevski, L., Lioi, S., Gardenez, W., Brandan, N., Nannini, L. J., Besedovsky, H., Del Rey, A., Bottasso, O. & Bay, M. L. (2017). The clinical recovery of tuberculosis patients undergoing specific treatment is associated with changes in the immune and neuroendocrine responses. *Pathog. Dis.*, **75(7)**, 1-11. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx087>
- Falcon-Beas, C., Tittarelli, A., Mora-Bau, G., Tempio, F.,

- Perez, C., Hevia, D., Behrens, C., Flores, I., Falcon-Beas, F., Garrido, P., Ascui, G., Pereda, C., Gonzalez, F. E., Salazar-Onfray, F. & Lopez, M. N. (2019). Dexamethasone turns tumor antigen-presenting cells into tolerogenic dendritic cells with T cell inhibitory functions. *Immunobiology*, **224**(5), 697-705. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.05.011>
- Fernandez, R. D. V., Diaz, A., Bongiovanni, B., Gallucci, G., Bertola, D., Gardenez, W., Lioi, S., Bertolin, Y., Galliano, R., Bay, M. L., Bottasso, O. & D'Attilio, L. (2020). Evidence for a More Disrupted Immune-Endocrine Relation and Cortisol Immunologic Influences in the Context of Tuberculosis and Type 2 Diabetes Comorbidity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **11**, 126. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00126>
- Filipin, M. Del V., Caetano, L. C., Brazao, V., Santello, F. H., Toldo, M. P. & do Prado, J. C., Jr. (2010). DHEA and testosterone therapies in *Trypanosoma cruzi*-infected rats are associated with thymic changes. *Res. Vet. Sci.*, **89**(1), 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.01.016>
- Friedl, R., Brunner, M., Moeslinger, T. & Spieckermann, P. G. (2000). Testosterone inhibits expression of inducible nitric oxide synthase in murine macrophages. *Life Sci.*, **68**(4), 417-429. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00953-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00953-x)
- Gadek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., Spyrka, J. & Bugajski, J. (2012). Brain nitric oxide synthases in the interleukin-1beta-induced activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharmacol. Rep.*, **64**(6), 1455-1465. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70943-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70943-x)
- Gammack, D., Doering, C. R. & Kirschner, D. E. (2004). Macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Math. Biol.*, **48**(2), 218-242. <https://doi.org/10.1007/s00285-003-0232-8>
- Gjerstad, J. K., Lightman, S. L. & Spiga, F. (2018, Sep). Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*, **21**(5), 403-416. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>
- Gonzalez-Hernandez, J. A., Bornstein, S. R., Ehrhart-Bornstein, M., Geschwend, J. E., Adler, G. & Scherbaum, W. A. (1994). Macrophages within the human adrenal gland. *Cell Tissue Res.*, **278**(2), 201-205. <https://doi.org/10.1007/BF00414161>
- Griesler, B., Schuelke, C., Uhlig, C., Gadasheva, Y. & Grossmann, C. (2022). Importance of Micromilieu for Pathophysiologic Mineralocorticoid Receptor Activity-When the Mineralocorticoid Receptor Resides in the Wrong Neighborhood. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(20). <https://doi.org/10.3390/ijms232012592>
- Guillemin, R. & Rosenberg, B. (1955). Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. *Endocrinology*, **57**(5), 599-607. <https://doi.org/10.1210/endo-57-5-599>
- Guo, N., Wen, Y., Wang, C., Kang, L., Wang, X., Liu, X., Soulika, A. M., Liu, B., Zhao, M., Han, X., Lv, P., Xing, L., Zhang, X. & Shen, H. (2020). Lung adenocarcinoma-related TNF-alpha-dependent inflammation upregulates MHC-II on alveolar type II cells through CXCR-2 to contribute to Treg expansion. *FASEB J.*, **34**(9), 12197-12213. <https://doi.org/10.1096/fj.202000166RR>
- Hamilton, O. S., Iob, E., Ajnakina, O., Kirkbride, J. B. & Steptoe, A. (2023). Immune-Neuroendocrine Patterning and Response to Stress. A latent profile analysis in the English Longitudinal Study of Ageing. *medRxiv*. 13(115), 600-608. <https://doi.org/10.1101/2023.07.07.23292378>
- Handelsman, D. J., Cooper, E. R. & Heather, A. K. (2022). Bioactivity of 11 keto and hydroxy androgens in yeast and mammalian host cells. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **218**, 106049. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.106049>
- Harbuz, M. S., Stephanou, A., Sarlis, N. & Lightman, S. L. (1992). The effects of recombinant human interleukin (IL)-1 alpha, IL-1 beta or IL-6 on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation. *J. Endocrinol.*, **133**(3), 349-355. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1330349>
- Helmy, K. Y., Katschke, K. J., Jr., Gorgani, N. N., Kljavin, N. M., Elliott, J. M., Diehl, L., Scales, S. J., Ghilardi, N. & van Lookeren Campagne, M. (2006). CR1: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell*, **124**(5), 915-927. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.12.039>
- Hernandez-Bustamante, I., Santander-Plantamura, Y., Mata-Espinosa, D., Reyes-Chaparro, A., Bini, E. I., Torre-Villalvazo, I., Tovar, A. R., Barrios-Payan, J., Marquina-Castillo, B., Hernandez-Pando, R. & Carranza, A. (2022). Structural homology between 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and *Mycobacterium tuberculosis* Inh-A enzyme: Dehydroepiandrosterone as a potential co-adjuvant treatment in diabetes-tuberculosis comorbidity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **13**, 1055430. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1055430>
- Hernandez-Pando, R., De La Luz Streber, M., Orozco, H., Arriaga, K., Pavon, L., Al-Nakhli, S. A. & Rook, G. A. (1998). The effects of androstenediol and dehydroepiandrosterone on the course and cytokine profile of tuberculosis in BALB/c mice. *Immunology*, **95**(2), 234-241. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1998.00601.x>
- Hong, S. G., Sato, N., Legrand, F., Gadkari, M., Makiya, M., Stokes, K., Howe, K. N., Yu, S. J., Linde, N. S., Clevenger, R. R., Hunt, T., Hu, Z., Choyke, P. L., Dunbar, C. E., Klion, A. D. & Franco, L. M. (2020). Glucocorticoid-induced eosinopenia results from CXCR4-dependent bone marrow migration. *Blood*, **136**(23), 2667-2678. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005161>
- Hu, C., Li, Z., Feng, J., Tang, Y., Qin, L., Hu, X., Zhang, Y. & He, R. (2018). Glucocorticoids Modulate Th1 and Th2 Responses in Asthmatic Mouse Models by Inhibition of Notch1 Signaling. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **175**(1-2), 44-52. <https://doi.org/10.1159/000485890>
- Hume, D. A., Loutit, J. F. & Gordon, S. (1984). The mononuclear phagocyte system of the mouse defined

- by immunohistochemical localization of antigen F4/80: macrophages of bone and associated connective tissue. *J. Cell Sci.*, **66**, 189-194. <https://doi.org/10.1242/jcs.66.1.189>
- Jaattela, M., Carpen, O., Stenman, U. H. & Saksela, E. (1990). Regulation of ACTH-induced steroidogenesis in human fetal adrenals by rTNF-alpha. *Mol. Cell Endocrinol.*, **68(2-3)**, R31-36. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(90\)90196-f](https://doi.org/10.1016/0303-7207(90)90196-f)
- Jaattela, M., Ilvesmaki, V., Voutilainen, R., Stenman, U. H. & Saksela, E. (1991). Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology*, **128(1)**, 623-629. <https://doi.org/10.1210/endo-128-1-623>
- Kanczkowski, W., Alexaki, V. I., Tran, N., Grossklaus, S., Zacharowski, K., Martinez, A., Popovics, P., Block, N. L., Chavakis, T., Schally, A. V. & Bornstein, S. R. (2013). Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110(36)**, 14801-14806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1313945110>
- Khoury, E. L., Greenspan, J. S. & Greenspan, F. S. (1987, Jun). Adrenocortical cells of the zona reticularis normally express HLA-DR antigenic determinants. *Am. J. Pathol.*, **127(3)**, 580-591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438943>
- Khoury, P., Stokes, K., Gadkari, M., Makiya, M. A., Legrand, F., Hu, Z., Klion, A. & Franco, L. M. (2018). Glucocorticoid-induced eosinopenia in humans can be linked to early transcriptional events. *Allergy*, **73(10)**, 2076-2079. <https://doi.org/10.1111/all.13497>
- Kissick, H. T., Sanda, M. G., Dunn, L. K., Pellegrini, K. L., On, S. T., Noel, J. K. & Arredouani, M. S. (2014). Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **111(27)**, 9887-9892. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402468111>
- Kleynhans, L., Ruzive, S., Ehlers, L., Thiant, L., Chegou, N. N., Conradie, M., Kriel, M., Stanley, K., van der Spuy, G. D., Kidd, M., van Helden, P. D., Walzl, G. & Ronacher, K. (2017). Changes in Host Immune-Endocrine Relationships during Tuberculosis Treatment in Patients with Cured and Failed Treatment Outcomes. *Front. Immunol.*, **8**, 690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00690>
- Leplina, O. Y., Tikhonova, M. A., Sakchno, L. V., Tyrinova, T. V., Ostanin, A. A. & Chernykh, E. R. (2009). Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on maturation and functional properties of interferon-alpha-induced dendritic cells. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **148(1)**, 68-71. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0619-7>
- Li, C. C., Munitic, I., Mittelstadt, P. R., Castro, E. & Ashwell, J. D. (2015). Suppression of Dendritic Cell-Derived IL-12 by Endogenous Glucocorticoids Is Protective in LPS-Induced Sepsis. *PLoS Biol.*, **13(10)**, e1002269. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002269>
- Li, J., Xie, M., Yu, Y., Tang, Z., Hang, C. & Li, C. (2021). Leukocyte glucocorticoid receptor expression and related transcriptomic gene signatures during early sepsis. *Clin. Immunol.*, **223**, 108660. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108660>
- Liberman, A. C., Refojo, D., Druker, J., Toscano, M., Rein, T., Holsboer, F. & Arzt, E. (2007). The activated glucocorticoid receptor inhibits the transcription factor T-bet by direct protein-protein interaction. *FASEB J.*, **21(4)**, 1177-1188. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7452com>
- Lite, C., Ahmed, S., Juliet, M. & Freddy, A. J. (2021). SARS-CoV-2/human interactome reveals ACE2 locus crosstalk with the immune regulatory network in the host. *Pathog. Dis.*, **79(2)**, ftab005. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftab005>
- Liu, L., Benten, W. P., Wang, L., Hao, X., Li, Q., Zhang, H., Guo, D., Wang, Y., Wunderlich, F. & Qiao, Z. (2005). Modulation of Leishmania donovani infection and cell viability by testosterone in bone marrow-derived macrophages: signaling via surface binding sites. *Steroids*, **70(9)**, 604-614. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2005.02.020>
- Lopez-Torres, M. O., Marquina-Castillo, B., Ramos-Espinosa, O., Mata-Espinosa, D., Barrios-Payan, J. A., Baay-Guzman, G., Yopez, S. H., Bini, E., Torre-Villalvazo, I., Torres, N., Tovar, A., Chamberlin, W., Ge, Y., Carranza, A. & Hernandez-Pando, R. (2021). 16alpha-Bromoepiandrosterone as a new candidate for experimental diabetes-tuberculosis co-morbidity treatment. *Clin. Exp. Immunol.*, **205(2)**, 232-245. <https://doi.org/10.1111/cei.13603>
- Lu, S. F., Mo, Q., Hu, S., Garippa, C. & Simon, N. G. (2003). Dehydroepiandrosterone upregulates neural androgen receptor level and transcriptional activity. *J. Neurobiol.*, **57(2)**, 163-171. <https://doi.org/10.1002/neu.10260>
- Luchak, A., Solomon, L. A., Kanagalingam, T., Vijeyakumaran, M., Rowe, B. H. & Cameron, L. (2020). Comparative efficacy of glucocorticoid receptor agonists on Th2 cell function and attenuation by progesterone. *BMC Immunol.*, **21(1)**, 54. <https://doi.org/10.1186/s12865-020-00383-8>
- Ma, W., Gee, K., Lim, W., Chambers, K., Angel, J. B., Kozlowski, M. & Kumar, A. (2004). Dexamethasone inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by down-regulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF-kappa B transcription factors. *J. Immunol.*, **172(1)**, 318-330. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.318>
- Mahud, C., Bay, M. L., Farroni, M. A., Bozza, V., Del Rey, A., Besedovsky, H. & Bottasso, O. A. (2004). Cortisol and dehydroepiandrosterone affect the response of peripheral blood mononuclear cells to mycobacterial antigens during tuberculosis. *Scand. J. Immunol.*, **60(6)**, 639-646. <https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01514.x>
- Marik, P. E., Pastores, S. M., Annane, D., Meduri, G. U., Sprung, C. L., Arlt, W., Keh, D., Briegel, J., Beishuizen, A., Dimopoulou, I., Tsagarakis, S., Singer, M., Chrousos, G. P., Zaloga, G., Bokhari, F. & Vogeser, M. (2008).

- Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.*, **36(6)**, 1937-1949. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817603ba>
- Marin-Luevano, S. P., Rodriguez-Carlos, A., Jacobo-Delgado, Y., Valdez-Miramontes, C., Enciso-Moreno, J. A. & Rivas-Santiago, B. (2021). Steroid hormone modulates the production of cathelicidin and human beta-defensins in lung epithelial cells and macrophages promoting *Mycobacterium tuberculosis* killing. *Tuberculosis (Edinb.)*, **128**, 102080. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102080>
- Maruyama, K. (2022). Senso-immunology: crosstalk between nociceptive and immune systems. *FEBS J.*, **289(14)**, 4132-4145. <https://doi.org/10.1111/febs.15846>
- Matsuda, A., Furukawa, K., Suzuki, H., Matsutani, T., Tajiri, T. & Chaudry, I. H. (2005). Dehydroepiandrosterone modulates toll-like receptor expression on splenic macrophages of mice after severe polymicrobial sepsis. *Shock*, **24(4)**, 364-369. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000180624.36811.97>
- McKay, L. I. & Cidlowski, J. A. (2000). CBP (CREB binding protein) integrates NF-kappaB (nuclear factor-kappaB) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism. *Mol. Endocrinol.*, **14(8)**, 1222-1234. <https://doi.org/10.1210/mend.14.8.0506>
- Meers, G. K., Bohnenberger, H., Reichardt, H. M., Luhder, F. & Reichardt, S. D. (2018). Impaired resolution of DSS-induced colitis in mice lacking the glucocorticoid receptor in myeloid cells. *PLoS One*, **13(1)**, e0190846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190846>
- Natarajan, A., Beena, P. M., Devnikar, A. V. & Mali, S. (2020). A systemic review on tuberculosis. *Indian J. Tuberc.*, **67(3)**, 295-311. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005>
- Nolten, W. E., Goldstein, D., Lindstrom, M., McKenna, M. V., Carlson, I. H., Trump, D. L., Schiller, J., Borden, E. C. & Ehrlich, E. N. (1993). Effects of cytokines on the pituitary-adrenal axis in cancer patients. *J. Interferon Res.*, **13(5)**, 349-357. <https://doi.org/10.1089/jir.1993.13.349>
- Pahl, M. C., Doege, C. A., Hodge, K. M., Littleton, S. H., Leonard, M. E., Lu, S., Rausch, R., Pippin, J. A., De Rosa, M. C., Basak, A., Bradfield, J. P., Hammond, R. K., Boehm, K., Berkowitz, R. I., Lasconi, C., Su, C., Chesi, A., Johnson, M. E., Wells, A. D., Voight, B. F., Leibel, R. L., Cousminer, D. L. & Grant, S. F. A. (2021). Cis-regulatory architecture of human ESC-derived hypothalamic neuron differentiation aids in variant-to-gene mapping of relevant complex traits. *Nat. Commun.*, **12(1)**, 6749. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27001-4>
- Parbhoo, T., Schurz, H., Mouton, J. M. & Sampson, S. L. (2022). Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in response to infection burden and host-induced stressors. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, **12**, 981827. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.981827>
- Path, G., Bornstein, S. R., Ehrhart-Bornstein, M. & Scherbaum, W. A. (1997). Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82(7)**, 2343-2349. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4072>
- Pezzella, A. T. (2019). History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac. Surg. Clin.*, **29(1)**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.002>
- Pipitone, N., Sinha, M., Theodoridis, E., Goulding, N., Hall, M., Lanchbury, J., Corrigan, V., Panayi, G. & Pitzalis, C. (2001). The glucocorticoid inhibition of LFA-1 and CD2 expression by human mononuclear cells is reversed by IL-2, IL-7 and IL-15. *Eur. J. Immunol.*, **31(7)**, 2135-2142. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200107\)31:7<2135::aid-immu2135>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200107)31:7<2135::aid-immu2135>3.0.co;2-s)
- Quatrini, L. & Ugolini, S. (2021). New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol. Immunol.*, **18(2)**, 269-278. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2>
- Radford, D. J., Wang, K., McNelis, J. C., Taylor, A. E., Hechenberger, G., Hofmann, J., Chahal, H., Arlt, W. & Lord, J. M. (2010). Dehydroepiandrosterone sulfate directly activates protein kinase C-beta to increase human neutrophil superoxide generation. *Mol. Endocrinol.*, **24(4)**, 813-821. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0390>
- Raison, C. L., Borisov, A. S., Woolwine, B. J., Massung, B., Vogt, G. & Miller, A. H. (2010). Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol. Psychiatry*, **15(5)**, 535-547. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.58>
- Rege, J., Nanba, A. T., Auchus, R. J., Ren, J., Peng, H. M., Rainey, W. E. & Turcu, A. F. (2018). Adrenocorticotropin Acutely Regulates Pregnenolone Sulfate Production by the Human Adrenal *in vivo* and *in vitro*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **103(1)**, 320-327. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01525>
- Ricci, E., Ronchetti, S., Gabrielli, E., Pericolini, E., Gentili, M., Roselletti, E., Vecchiarelli, A. & Riccardi, C. (2019). GILZ restrains neutrophil activation by inhibiting the MAPK pathway. *J. Leukoc. Biol.*, **105(1)**, 187-194. <https://doi.org/10.1002/JLB.3AB0718-255R>
- Ricci, E., Ronchetti, S., Pericolini, E., Gabrielli, E., Cari, L., Gentili, M., Roselletti, E., Migliorati, G., Vecchiarelli, A. & Riccardi, C. (2017). Role of the glucocorticoid-induced leucine zipper gene in dexamethasone-induced inhibition of mouse neutrophil migration via control of annexin A1 expression. *FASEB J.*, **31(7)**, 3054-3065. <https://doi.org/10.1096/fj.201601315R>
- Rivas-Santiago, B., Schwander, S. K., Sarabia, C., Diamond, G., Klein-Patel, M. E., Hernandez-Pando, R., Ellner, J. J. & Sada, E. (2005). Human beta-defensin 2 is expressed and associated with *Mycobacterium tuberculosis* during infection of human alveolar epithelial cells. *Infect. Immun.*, **73(8)**, 4505-4511. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.8.4505->

- 4511.2005
- Rivier, C. & Vale, W. (1983). Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature*, **305(5932)**, 325-327. <https://doi.org/10.1038/305325a0>
- Saffran, M. & Schally, A. V. (1955). The release of corticotrophin by anterior pituitary tissue in vitro. *Can. J. Biochem. Physiol.*, **33(3)**, 408-415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14364332>
- Sakurai, N., Komada, Y., Hanaki, R., Morimoto, M., Ito, T., Nakato, D. & Hirayama, M. (2019). Role of microRNAs in glucocorticoid-resistant B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncol. Rep.*, **42(2)**, 708-716. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7191>
- Salud, S. d. (2023). 079. Casos de tuberculosis en México 2022. <https://www.gob.mx/salud/prensa/079-en-2022-se-registran-mas-de-28-mil-casos-de-tuberculosis-en-mexico?idiom=es>
- Santucci, N., D'Attilio, L., Kovalevski, L., Bozza, V., Besedovsky, H., del Rey, A., Bay, M. L. & Bottasso, O. (2011). A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, **6(10)**, e26363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026363>
- Scalerandi, M. V., Peinetti, N., Leimgruber, C., Cuello Rubio, M. M., Nicola, J. P., Menezes, G. B., Maldonado, C. A. & Quintar, A. A. (2018). Inefficient N2-Like Neutrophils Are Promoted by Androgens During Infection. *Front. Immunol.*, **9**, 1980. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01980>
- Sevilla, L. M., Jimenez-Panizo, A., Alegre-Marti, A., Estebanez-Perpina, E., Caelles, C. & Perez, P. (2021). Glucocorticoid Resistance: Interference between the Glucocorticoid Receptor and the MAPK Signalling Pathways. *Int. J. Mol. Sci.*, **22(18)**. <https://doi.org/10.3390/ijms221810049>
- Shimba, A., Cui, G., Tani-Ichi, S., Ogawa, M., Abe, S., Okazaki, F., Kitano, S., Miyachi, H., Yamada, H., Hara, T., Yoshikai, Y., Nagasawa, T., Schutz, G. & Ikuta, K. (2018). Glucocorticoids Drive Diurnal Oscillations in T Cell Distribution and Responses by Inducing Interleukin-7 Receptor and CXCR4. *Immunity*, **48(2)**, 286-298 e286. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.004>
- Solerte, S. B., Fioravanti, M., Vignati, G., Giustina, A., Cravello, L. & Ferrari, E. (1999). Dehydroepiandrosterone sulfate enhances natural killer cell cytotoxicity in humans via locally generated immunoreactive insulin-like growth factor I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84(9)**, 3260-3267. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.6003>
- Stojiljkovic, A. S., Cupic, Z., Macesic, S., Ivanovic-Sasic, A. & Kolar-Anic, L. (2022). Influence of arginine vasopressin on the ultradian dynamics of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **13**, 976323. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.976323>
- Suárez, I., Fünfer, S. M., Kröger, S., Rademacher, J., Fätkenheuer, G. & Rybniker, J. (2019). The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch. Arztebl. Int.*, **116(43)**, 729-735. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0729>
- Suzuki, T., Sasano, H., Suzuki, S., Hirasawa, G., Takeyama, J., Muramatsu, Y., Date, F., Nagura, H. & Krozowski, Z. S. (1998). 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human lung: possible regulator of mineralocorticoid action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83(11)**, 4022-4025. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5227>
- Tsegaye, Y., Admassu, W., Edao, A., Kinde, S., Gentu, M., Negash, M., Wondmagegn, T., Gize, A., Zewdie, M., Bobosha, K. & Wassie, L. (2022). Alteration of Endocrine Hormones and Antibody Responses in Different Spectrum of Tuberculosis Disease. *Front. Immunol.*, **13**, 849321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849321>
- Tsigos, C., Papanicolaou, D. A., Defensor, R., Mitsiadis, C. S., Kyrou, I. & Chrousos, G. P. (1997). Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*, **66(1)**, 54-62. <https://doi.org/10.1159/000127219>
- Ugor, E., Prenek, L., Pap, R., Berta, G., Ernsts, D., Najbauer, J., Nemeth, P., Boldizsar, F. & Berki, T. (2018). Glucocorticoid hormone treatment enhances the cytokine production of regulatory T cells by upregulation of Foxp3 expression. *Immunobiology*, **223(4-5)**, 422-431. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.10.010>
- Veldhuis, J. D., Iranmanesh, A., Roelfsema, F., Aoun, P., Takahashi, P., Miles, J. M. & Keenan, D. M. (2011). Tripartite control of dynamic ACTH-cortisol dose responsiveness by age, body mass index, and gender in 111 healthy adults. *J Clin Endocrinol. Metab.*, **96(9)**, 2874-2881. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0084>
- Venneri, M. A., Hasenmajer, V., Fiore, D., Sbardella, E., Pofi, R., Graziadio, C., Gianfrilli, D., Pivonello, C., Negri, M., Naro, F., Grossman, A. B., Lenzi, A., Pivonello, R. & Isidori, A. M. (2018). Circadian Rhythm of Glucocorticoid Administration Entrain Clock Genes in Immune Cells: A DREAM Trial Ancillary Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **103(8)**, 2998-3009. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00346>
- Verthelyi, D. & Klinman, D. M. (2000). Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells *in vivo*. *Immunology*, **100(3)**, 384-390. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00047.x>
- Vetillard, M. & Schlecht-Louf, G. (2018). Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper: Fine-Tuning of Dendritic Cells Function. *Front. Immunol.*, **9**, 1232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01232>
- Vom Steeg, L. G., Dhakal, S., Woldetsadik, Y. A., Park, H. S., Mulka, K. R., Reilly, E. C., Topham, D. J. & Klein, S. L. (2020). Androgen receptor signaling in the lungs mitigates inflammation and improves the outcome of influenza in mice. *PLoS Pathog.*, **16(7)**, e1008506. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008506>
- Walecki, M., Eisel, F., Klug, J., Baal, N., Paradowska-Dogan, A., Wahle, E., Hackstein, H., Meinhardt, A. & Fijak, M.

- (2015). Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-cells. *Mol. Biol. Cell*, **26(15)**, 2845-2857. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-08-1323>
- Webber, T., Ronacher, K., Conradie-Smit, M. & Kleynhans, L. (2022). Interplay Between the Immune and Endocrine Systems in the Lung: Implications for TB Susceptibility. *Front. Immunol.*, **13**, 829355. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.829355>
- Weber, M. M., Michl, P., Auernhammer, C. J. & Engelhardt, D. (1997). Interleukin-3 and interleukin-6 stimulate cortisol secretion from adult human adrenocortical cells. *Endocrinology*, **138(5)**, 2207-2210. <https://doi.org/10.1210/endo.138.5.5239>
- Wei, X., Zhang, J., Peng, W., Xu, H., Wei, Z., Pang, L., Liu, J. & Wang, T. (2020). Interleukin-6 increases adrenal androgen release by regulating the expression of steroidogenic proteins in NCI-H295R cells. *J. Cell Physiol.*, **235(12)**, 9432-9444. <https://doi.org/10.1002/jcp.29748>
- WHO. (2022). Global Tuberculosis Report <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- Wolkersdorfer, G. W., Lohmann, T., Marx, C., Schroder, S., Pfeiffer, R., Stahl, H. D., Scherbaum, W. A., Chrousos, G. P. & Bornstein, S. R. (1999). Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with adrenal zona reticularis cells: a novel mechanism of immune-endocrine interaction. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, **84(11)**, 4220-4227. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6110>
- Xie, Y., Tolmeijer, S., Oskam, J. M., Tonkens, T., Meijer, A. H. & Schaaf, M. J. M. (2019). Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration. *Dis. Model. Mech.*, **12(5)**. <https://doi.org/10.1242/dmm.037887>
- Xie, Y., Xie, J., Meijer, A. H. & Schaaf, M. J. M. (2021). Glucocorticoid-Induced Exacerbation of Mycobacterial Infection Is Associated With a Reduced Phagocytic Capacity of Macrophages. *Front. Immunol.*, **12**, 618569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618569>
- Yang, H., Xia, L., Chen, J., Zhang, S., Martin, V., Li, Q., Lin, S., Chen, J., Calmette, J., Lu, M., Fu, L., Yang, J., Pan, Z., Yu, K., He, J., Morand, E., Schlecht-Louf, G., Krzysiek, R., Zitvogel, L., Kang, B., Zhang, Z., Leader, A., Zhou, P., Lanfume, L., Shi, M., Kroemer, G. & Ma, Y. (2019). Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nat. Med.*, **25(9)**, 1428-1441. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0566-4>