

# *Inmunorregulación mediada por ejercicio*

## *Interacción entre la expresión de proteínas de choque térmico y el sistema endocrino-inmune*

Lady Ruth Bedoya, Beatriz Elena Ramírez,  
Domingo Caraballo, Andrés Jaramillo

Diversos estudios, tanto en humanos como en diferentes modelos animales, han sugerido una relación entre el estrés inducido por el ejercicio y cambios funcionales en diferentes parámetros del sistema inmune. Para entender mejor los cambios inducidos en el sistema inmune por el estrés, se han usado en estos estudios varios agentes productores como hipoxia, hipertermia y ejercicio. Generalmente se ha observado aumento de la producción de varias citoquinas y del número de células asesinas naturales (NK) y linfocitos CD8<sup>+</sup> circulantes durante períodos diferentes de tiempo después de iniciado el ejercicio. Es importante anotar que el ejercicio físico intenso está asociado con susceptibilidad a infecciones y es causa de inmunodeficiencia temporal por inhibición de varios parámetros de la respuesta inmune por medio de la inducción de estrés; mientras que el ejercicio físico de moderada intensidad se

relaciona con el incremento de la resistencia a enfermedades infecciosas por la regulación positiva de la respuesta inmune. Estos hallazgos se han correlacionado con la cantidad de Cortisol liberada de las glándulas adrenales, la cual depende de la duración y la intensidad del ejercicio, y con los niveles de expresión de varias proteínas de choque térmico (HSP), puesto que se ha comprobado que éstas están involucradas en la regulación de múltiples funciones durante la activación de linfocitos y durante el procesamiento de péptidos antigénicos por parte de células presentadoras de antígeno (CPA). La inducción de la expresión de HSP como respuesta al estrés inducido por ejercicio no sólo tiene un efecto de protección y de regulación de la presentación antigénica de péptidos endógenos, sino también efectos de regulación directa sobre la activación de células T, puesto que ésta depende de la cantidad del péptido antigénico presentado por las CPA.

### Introducción

**E**l ejercicio influye sobre la función de las células T y sobre la producción de citoquinas a través de cambios hemodinámicos, secreción de hormonas endocrinas y expresión de proteínas de choque térmico (HSP) como respuesta al estrés fisiológico. La magnitud de los efectos sobre el sistema inmune reflejan la intensidad, la duración y la cronicidad del ejercicio. Es importante anotar que el ejercicio físico intenso está asociado con susceptibilidad a infecciones y es causa de inmunodeficiencia temporal (1-7), mientras que el ejercicio físico de moderada y regular intensidad está asociado con el incremento de la resistencia a enfermedades infecciosas (8, 9).

Se ha considerado el concepto de estrés como una respuesta de un organismo a un estímulo externo, el cual se desarrolla en tres fases (alarma, resistencia y agotamiento), conocidas como

---

Lady Ruth Bedoya Ramírez y Beatriz Elena Ramírez Cumplido: Estudiantes de Medicina; Dr. Domingo Caraballo Gracia: Profesor, Departamento de Fisiología; Dr. Andrés Jaramillo Ramírez: Profesor, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

síndrome de adaptación general. Diversos factores incluyendo el ejercicio muscular excesivo, podrían llevar a un número de respuestas adrenocórtico-hipofisiario-hipotalámicas, que tienen un efecto regulador sobre el sistema inmune. Hallazgos clínicos sugieren que los efectos del ejercicio sobre el sistema inmune son un subtipo de reacciones al estrés fisiológico inducido por la hipertermia.

Con el objetivo de lograr un mejor entendimiento de los cambios inmunológicos inducidos por el estrés, se ha recurrido al estudio de modelos experimentales de estrés que incluyen la hipoxia, la hipertermia, ejercicio físico. Varios estudios en humanos y en animales han demostrado la inducción de expresión de varias HSP en músculo estriado y tejido cardíaco como respuesta al ejercicio muscular de alta intensidad (10-12). Las HSP tienen gran similitud con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y por lo tanto tienen capacidad de presentación de péptidos antigénicos en solución. Así, las HSP pueden participar en el control de la respuesta inmune. Es importante anotar que los genes que codifican para varias HSP (hsp-70) se encuentran ubicados en el cromosoma seis del humano, entre los genes que codifican para la proteína C2 del sistema complemento (MHC clase III) y los que codifican para los HLA-B (MHC clase I) (1). Se han cuantificado diversas citoquinas en varios estudios en los cuales se relacionan el estrés y el ejercicio físico de diferente intensidad. Así, se han encontrado aumentos en la producción

de interferón (IFN)- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral (TNF)-interleuquina (IL)-1 $\beta$  e IL-6 y disminución de la producción de la IL-2 en las primeras seis horas postejercicio. Adicionalmente, se ha observado un aumento significativo de la producción de IL-2, 24 a 48 horas postejercicio.

#### **Sistema neuroendocrino y ejercicio**

Durante el ejercicio las alteraciones de la concentración sérica de catecolaminas y Cortisol parecen estar relacionadas con la leucocitosis que ocurre durante los primeros minutos y dos a tres horas postejercicio. La leucocitosis asociada al aumento de la producción de Cortisol que se caracteriza además por linfopenia y eosinopenia, puede estar relacionada con el número de receptores específicos para Cortisol. El incremento de catecolaminas dependiente de la actividad física es un factor importante en la iniciación de la leucocitosis, vía  $\beta$ -adrenorreceptores, lo cual ha sido comprobado mediante la inyección de epinefrina exógena (13, 14). De otro lado, se debe considerar que también se han encontrado adrenorreceptores en linfocitos de bazo, nódulos linfáticos, hígado y timo y la estimulación de su expresión durante el ejercicio, activa la liberación de estas células desde estos órganos (13, 15,16).

Durante el ejercicio hay un incremento general de la actividad del sistema nervioso simpático, dando como resultado no sólo la liberación de catecolaminas, sino también la liberación *in situ* de noradrenalina de nervios simpáticos en órganos blanco (vasos

sanguíneos de pulmón, bazo, etc). Ambos efectos podrían contribuir a los cambios observados sobre el sistema inmune (15).

El nivel de Cortisol sérico es el resultado de la activación del eje hipotálamo-pituitaria-corteza adrenal, el cual se activa por muchos tipos de estrés, incluyendo el ejercicio. El Cortisol es un fuerte inhibidor de la IL-1, pero de otro lado, ésta estimula indirectamente la producción de Cortisol por activación de factor liberador de corticotropina (CRF), seguido por la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria, la cual aumenta la secreción adrenal de Cortisol. Lo anterior puede indicar una retroalimentación en la regulación inmune durante el estrés o las infecciones (Figura 1). También existe inmunomodulación por la ACTH sobre linfocitos, la cual activa la producción de IFN- $\gamma$  por células CD4<sup>+</sup>. Esta citoquina a su vez activa la producción de IL-1 por los macrófagos e indirectamente la producción y liberación adrenal de Cortisol (16).

Mientras que los efectos del sistema nervioso simpático son inmediatos (adrenalina y noradrenalina), la acción de los glucocorticoides liberados es invariablemente tardía, ya que involucra la formación de un complejo ligando-receptor intracelular, el cual activa la producción de citoquinas (15). El influjo de calcio (Ca<sup>++</sup>) a través de la membrana celular es activado por el Cortisol, e inicia varios eventos de señalización intracelular que regulan la activación de granulocitos y por ende la respuesta inflamatoria (16). La inhibición de la IL-1 reduce la

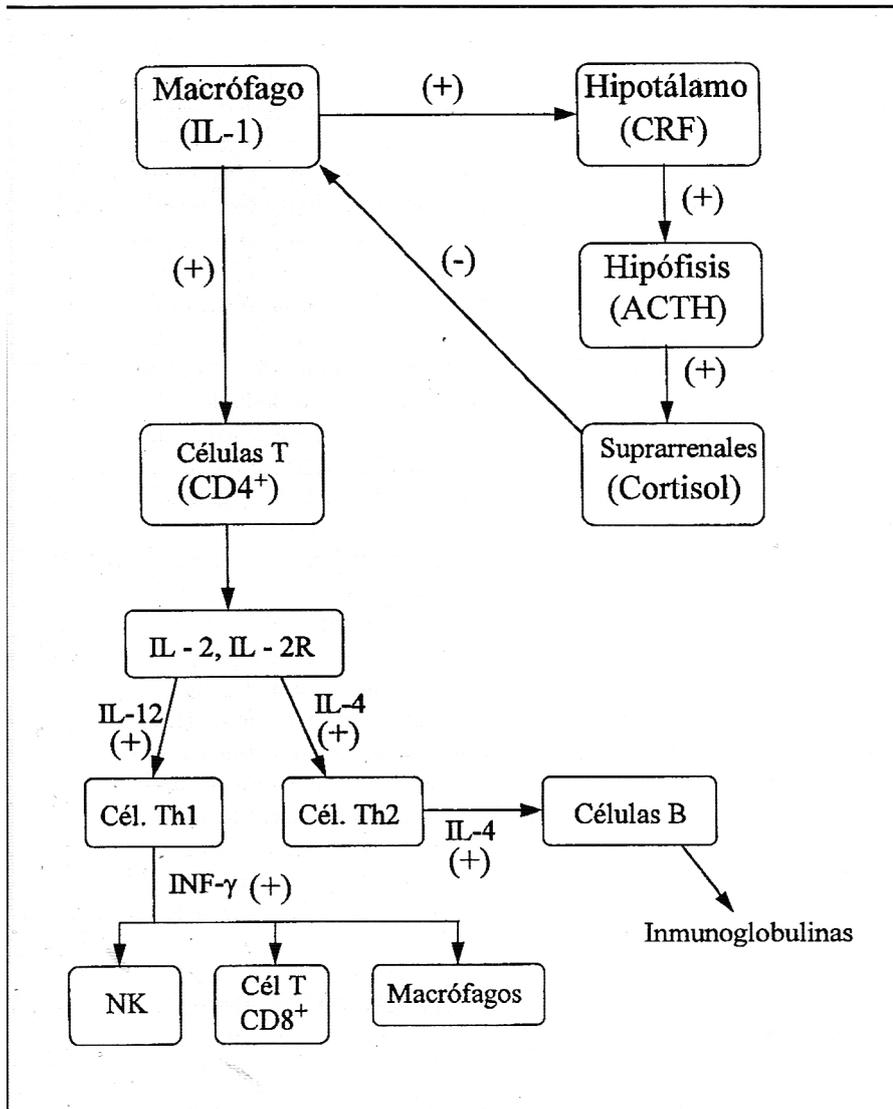


Figura 1. Eje suprarrenal-linfoide.

estimulación de los linfocitos y la expresión del receptor de IL-2. Como resultado, la capacidad proliferativa y la producción de citoquinas por células se disminuye. El Cortisol no sólo afecta el sistema de las células T, sino también las B, las NK y las células de memoria las cuales dependen de la activación de las células CD4<sup>+</sup> y de su estimulación autocrina por la IL-2. Así el Cortisol modula indirectamente

la activación y la expansión clonal de las células NK y las (8, 16) (Figura 1). Los cambios en la concentración sérica de Cortisol registrados durante el ejercicio, parecen estar relacionados directamente con la intensidad y duración del ejercicio y con el nivel de entrenamiento. Se ha encontrado que durante un ejercicio físico intenso, por encima de 60% del VO<sub>2</sub> máx, la concentración sérica de

Cortisol se incrementa significativamente, mientras que con un ejercicio físico de menor intensidad, por debajo de 50% del VO<sub>2</sub> máx, se disminuye. Esto puede ser debido, en parte, a que la tasa de eliminación del Cortisol es más alta durante el ejercicio que durante el reposo (15, 16). Después de un ejercicio de corta duración, el incremento del número de leucocitos circulantes está relacionado con la intensidad de la actividad física; interesantemente las proporciones de granulocitos y linfocitos no cambia, lo cual sugiere que ambas subpoblaciones de leucocitos están igualmente afectadas. Las catecolaminas reducen la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales de los capilares, aumentando el número de estas células en sangre periférica. Los antagonistas -adrenérgicos bloquean la leucocitosis inducida por catecolaminas. Estas hormonas aumentan la proliferación de células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> por estimulación de receptores a, mientras que las señales intracelulares inducidas por la vía de la adenilciclasa a través de los receptores -adrenérgicos inhiben la proliferación de estas mismas células (13-16).

Es necesario anotar que los trabajos se han llevado a cabo bajo distintos diseños experimentales que incluyen sujetos entrenados y no entrenados y diferentes tipos de ejercicio físico y de entrenamiento, lo cual ha dificultado la comparación de los resultados (17).

### Sistema inmune y ejercicio

Diferentes estudios revelan resultados similares en las respues-

tas aguda y crónica al ejercicio físico, con respecto al número de leucocitos en sangre periférica. Inmediatamente después del ejercicio, el total de leucocitos circulantes se incrementa con mayor proporción de linfocitos y neutrófilos y en grado menor de monocitos; estos hallazgos son más pronunciados en ejercicios de alta intensidad y larga duración (17, 18). Más específicamente, durante los primeros minutos de actividad física, se observa un aumento significativo de las células NK y las

CD8<sup>+</sup>, sin alteración del número de células CD4<sup>+</sup> y (18). Simultáneamente, durante el ejercicio de alta intensidad, se ha encontrado disminución de la proliferación de células mononucleares estimulada por mitógenos *in vitro*, que retorna a los valores preejercicio después de dos horas (17, 18). No se han comprobado cambios en la función de las células T, pero sí un aumento en la citotoxicidad de las células NK. Por el contrario, durante la respuesta aguda al ejercicio de moderada intensidad se produce una menor leucocitosis que en el ejercicio de alta intensidad, conservando las mismas proporciones en las subpoblaciones celulares (17-19).

En respuesta al ejercicio crónico moderado, varios estudios han observado cambios no significativos del número de leucocitos circulantes y de sus subpoblaciones, pero se ha encontrado un aumento significativo de la citotoxicidad de las células (18, 20). Por otro lado otros estudios han mostrado una disminución significativa del número absoluto de células CD4<sup>+</sup> circulantes, disminución en la pro-

ducción de IL-2 y un marcado incremento de la proliferación de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina (PHA) *in vitro* (20).

Se ha sugerido que las consecuencias fisiológicas del ejercicio intenso pueden ser similares a aquellas de la respuesta de fase aguda de la inflamación, si tenemos en cuenta que existen muchos parámetros que están igualmente aumentados en ambos procesos, entre ellos la producción de citoquinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6). Es interesante que los niveles séricos de IL-1 se incrementan también durante la fase luteínica del ciclo menstrual y durante el ejercicio extenuante, lo que apoya la existencia de un eje endocrino-linfoide (21-24). En relación con el ejercicio, además de lo mencionado anteriormente se ha observado que los niveles séricos de IL-1 aumentan significativamente a las tres horas después de realizar un ejercicio submáximo (60% VO<sub>2</sub> máx) (25, 26) y valores normales se obtienen a las nueve horas después del ejercicio (6,23,27). Es interesante que los valores en reposo de la IL-1 sérica son significativamente mayores en individuos entrenados que en no entrenados, lo cual muy probablemente refleja inflamación crónica muscular (6, 321, 25, 26, 28). Estudios similares han demostrado que también los niveles séricos de IFN- $\gamma$  están aumentados inmediatamente después de un ejercicio físico submáximo (70% del VO<sub>2</sub> máx) y niveles normales se observan a las dos horas del postejercicio (4, 8, 18, 28).

Estudios *in vitro* usando cultivos de células mononucleares de

sangre periférica (CMSP) activadas con mitógenos, han demostrado que después del ejercicio de alta intensidad existe inhibición de la producción de IL-1 y después de un ejercicio de moderada intensidad, incremento de esta citoquina. Después del ejercicio de alta intensidad también se ha observado reducción de la producción de IL-2 por las células activadas con PHA. De otro lado, la producción de IL-2 en cultivos de células activadas con concavalina A está significativamente incrementada en el período postejercicio y es paralela a una marcada supresión en la producción de IFN- $\gamma$ . Adicionalmente, después de estimulación con lipopolisacárido, la producción de IL-2 está prácticamente abolida y se observa paralelamente a una disminución significativa de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el período postejercicio (5, 6, 20, 23, 25, 27, 29, 30).

#### **Proteínas de choque térmico (HSP) y ejercicio**

Las HSP son inducibles en todas las células por diferentes cambios en su medio ambiente, incluyendo injuria oxidativa, infecciones intracelulares, hipertermia, depleción energética, isquemia, hipoxia, pH bajo y sobrecarga de presión cardíaca (31-37). Las HSP facilitan la restauración de la estructura de las proteínas desnaturalizadas al impedir la unión de proteasas (32, 33, 35).

Las HSP participan en el proceso de presentación de péptidos por parte de las moléculas del CMH, participando así en el control de la respuesta inmune (7, 33, 35). Se han propuesto varios

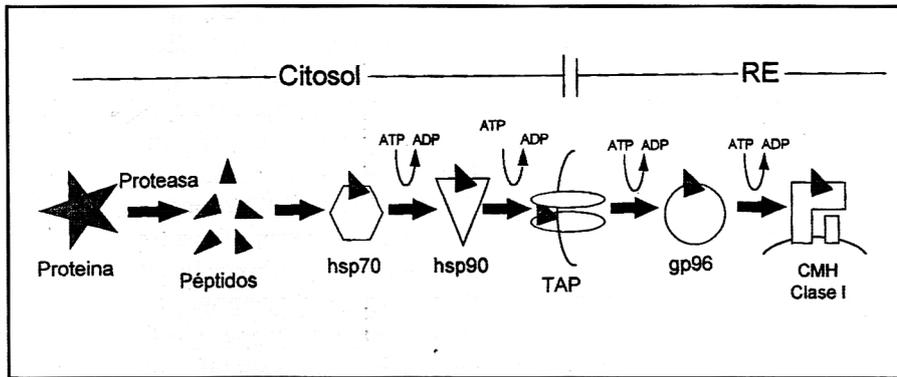


Figura 2. Presentación antigénica mediada por MHC-I regulada por las HSP.

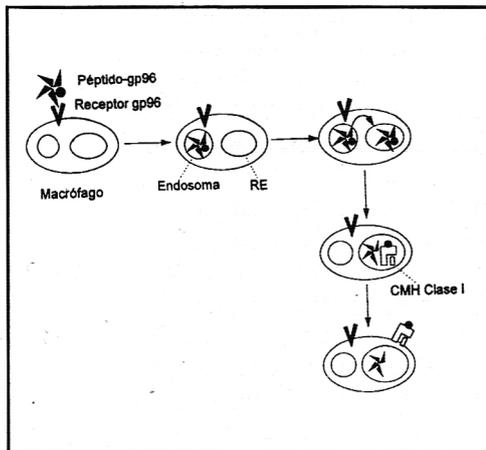


Figura 3. Presentación antigénica de péptidos fagocitados con la gp96 por medio de receptores específicos de macrófagos.

modelos para explicar el papel de las HSP (gp96, hsp90 y hsp70) asociadas con péptidos antigénicos provenientes de proteínas celulares endógenas en la activación de células citotóxicas CD8<sup>+</sup> y en la regulación de la respuesta inmune. Así, se ha observado que las HSP constituyen una línea de relevo en la cual los péptidos endógenos después de su generación en el citosol por la acción de proteasas, son transferidos de una HSP a otra, hasta llegar a ser finalmente aceptados por moléculas del CMH clase I en el retículo endoplásmico (RE) y posteriormente presentados a las células CD8<sup>+</sup> (Figura 2) (7). Adicionalmente, se ha observado que las HSP son liberadas por células tumorales o infectadas por virus en el momento de la lisis celular inducida por la acción de anticuerpos fijadores de complemento o de células efectoras como las NK y CD8<sup>+</sup> citotóxicas (7). Estas HSP asociadas con péptidos antigénicos son internalizadas por los macrófagos posiblemente a través de un mecanismo mediado por un receptor. Una vez internalizadas las HSP, el péptido antigénico endógeno es transferido de igual

manera hasta ser aceptado y presentado por moléculas del CMH clase I (Figura 3) (7). La gp96 es uno de los componentes más abundantes del lumen del RE, mientras que la hsp70 y la hsp90 son los principales componentes del citosol. Se ha sugerido que la gp96 actúa como una proteína aceptora de péptidos en el lumen del RE, donde facilita la asociación de moléculas del CMH clase I con estos péptidos (7). Recientemente se ha demostrado que la gp96 tiene acción de adenosintrifosfatasa (ATPasa) y se asocia con la cadena pesada del CMH clase I durante el plegamiento y ensamblaje de esta última. Con respecto a los hsp70 y hsp90, se ha sugerido que ellas ligan péptidos en el citosol durante la degradación de proteínas celulares durante el procedimiento de antígenos por proteasas. Los péptidos son probablemente unidos primero a la hsp70 y luego transferidos a la hsp90, la cual es responsable de llevarlos a los complejos transportadores (TAP-1 y TAP-2) que atraviesan la membrana del RE. En el paso final, la gp96 transfiere los péptidos al CMH clase I (Figura 2) (7). Durante este tránsito, los péptidos son acomodados gradualmente al tamaño apropiado por medio de la acción secuencial de varias exopeptidasas en el citosol y en el RE. Los pasos de unión y liberación de péptidos son dependientes de ATP y catalizados por las actividad de ATPasa de hsp70 y gp96 (Figura 2) (31-37). El hecho de que los macrófagos se requieren para producir una respuesta CD8<sup>+</sup>, sugiere que éstos pueden tener una capacidad única para aceptar péptidos asociados a la gp96 (quizá a través

de un receptor para esta proteína) y de enviar los péptidos antigénicos a la vía de presentación endógena por moléculas del CMH clase I (Figura 3) (7).

En resumen, la gp96, la hsp70 y la hsp90 no inducen inmunidad por sí mismas, sino por péptidos acompañantes, que se derivan de proteínas celulares endógenas. Todas estas observaciones sugieren que las HSP y el CMH desempeñan papeles complementarios en la presentación antigénica. Las moléculas del CMH pueden presentar péptidos antigénicos sólo cuando son expresados sobre una superficie, mientras que las HSP pueden presentar eficientemente estos mismos péptidos en solución (7, 32, 33).

Las hsp70 están altamente conservadas en todas las especies y se expresan constitutivamente en el tejido muscular esquelético, en donde se encuentran asociadas con constituyentes miofibrilares. Ciertas isoformas de hsp70 (hsp72) han sido detectadas en niveles significativamente altos en monocitos y linfocitos de bazo, durante y después de un ejercicio intenso prolongado. Además se ha encontrado que la expresión constitutiva de hsp72 depende de la presencia de fibras musculares tipo I. Los músculos con un alto número de fibras tipo I tienen proporcionalmente un nivel más alto de HSP que los músculos con fibras tipo II (11). A este respecto, se ha demostrado cómo el ejercicio de moderada intensidad induce un aumento significativo de la concentración de HSP en algunos tejidos tales como músculos gastrocnemios, sóleo y tejido cardíaco (11). Los incrementos en la acumulación de HSP ocu-

rrieron manteniendo la temperatura corporal constante y en niveles basales, sugiriendo que otros factores diferentes de la hipertermia, están induciendo la expresión de hsp70 durante el ejercicio (5,10).

El ejercicio genera muchos cambios metabólicos independientes de la hipertermia que podrían inducir la síntesis de HSP, incluyendo la producción de ácido láctico, liberación de radicales libres de oxígeno, depleción de glucógeno y liberación de  $Ca^{++}$  del retículo sarcoplásmico (5, 11). Otro mecanismo propuesto para el aumento de la concentración de HSP durante el ejercicio postula al daño miofibrilar causando ruptura de la arquitectura proteica, hipoxia inducida por la contracción o incremento de la actividad lisosomal después de un ejercicio prolongado y exhaustivo (11).

Así, la inducción de la expresión de HSP como respuesta al estrés inducido por ejercicio puede tener no sólo efectos protectores sobre las proteínas endógenas sino también efectos de regulación positiva o negativa sobre diversos parámetros del sistema inmune dependiendo de la intensidad y la duración de la actividad física (31-37). La importancia de estos resultados radica no solamente en conocer los efectos del estrés inducido bajo condiciones experimentales controladas sino también en la posibilidad de extrapolación de estos resultados a otras actividades inductoras de estrés fisiológico.

#### Agradecimientos

El doctor A. Jaramillo fue financiado parcialmente por el Programa de Repatriación y el Programa de Estímulo a Investigadores del Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología (Colciencias).

#### Abstract

Several studies performed in humans as well as on different animal models have suggested a relationship between exercise-induced stress and functional changes in different parameter of the immune system. To better understand the stress-induced changes on the immune system, several stress inducing agents such as hypoxia, hyperthermia and exercise have been used in these studies. Usually, an increased production of several cytokines and an increase number of peripheral blood NK cells and  $CD8^+T$  cells during different periods of time after the beginning of the exercise have been observed.

It is noteworthy that intense physical exercise is associated with susceptibility to infections and causes temporal immunodeficiency due to the stress-induced inhibition of several parameters of the immune system. On the other hand, moderate physical exercise has been associated with an enhanced resistance to infections through positive regulation of the immune response. These findings have been correlated with 1) the amount of Cortisol secreted by the adrenal gland that depends upon the duration and intensity of the exercise, and with 2) the levels of expression of several heat shock proteins (HSP) since it has been demonstrated that these proteins are involved in the regulation of multiple functions during lymphocyte activation and during antigenic peptide processing by antigen presenting cells (APC).

The induction of the HSP expression as a response to exercise-induced stress has an effect

## Immunorregulación mediada por ejercicio

of protection and regulation of antigen presentations of endogenous peptides as well as an effect of direct regulation of cell activation since it depends upon the quantity of antigenic peptide presented by the APC.

### Referencias

1. **Pedersen BK, Kappel M, Nielsen HB, Secher NH.** The immunology system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med* 1994; **15**: S116-S121.
2. **Fitzgerald L.** Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med* 1991; **12**: S5-S8.
3. **Mackinnom LT.** Exercise and Immunology. Human Kinetics Book, 1a ed. Champaign, IL, USA: University of Illinois Press; 1992: 115.
4. **Newsholme EA.** Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well trained and overtrained athletes. *Int J Sports Med* 1994; **15**: S142-S147.
5. **Northoff H, Berg A.** Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991; **12**: S9-S15.
6. **Northoff H, Weinstock C, Berg A.** The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994; **15**: S167-S171.
7. **Srivastava PK, Undono H, Blachere NE, Li Z.** Heat shock proteins transfer peptides during antigen processing and CTL priming. *Immunogenetics* 1994; **39**: 93-98.
8. **Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Guasewitch G, Johnson RL, et al.** Effect of high- versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med* 1994; **15**: 199-206.
9. **Ortega E, Collazos ME, Barriga C, De la Fuente M.** Stimulation of the phagocytic function in guinea pig peritoneal macrophages by physical activity stress. *Eur J Appl Physiol* 1992; **64**: 323-327.
10. **Flanagan SW, Ryan AJ, Gisolfi CV, Moseley PL.** 1995. Tissue-specific HSP70 response in animals undergoing heat stress. *Am J Physiol* 1995; **268**: R28-R32.
11. **Kilgore JL, Timson BF, Saunders DK, Kraemer RR, Klemm RD, Ross CR.** Stress proteins induction in skeletal muscle: comparison of laboratory models to naturally occurring hypertrophy. *J Appl Physiol* 1994; **76**: 598-601.
12. **Skidmore R, Gutiérrez JA, Guerreiro V, Kregel KC.** HSP70 induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature. *Am J Physiol* 1995; **268**: R92-R97.
13. **Murray DR, Irwin M, Rearden AC, Ziegler M, Motulsky H, Maisel S.** Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise. *Circulation* 1992; **86**: 203-212.
14. **Tvede N, Kappel M, Klarlund K, Duhn S, Halkjoer J, Kjoer M, et al.** Evidence that the effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative responses and subsets is mediated by epinephrine. *Int J Sports Med* 1990; **15**: 100-104.
15. **McCarthy DA, Dale MM.** The leucocytosis of exercise. *Sports Med* 1988; **6**: 333-363.
16. **Weicker H, Werle E.** Interaction between hormones and the immune system. *Int J Sports Med* 1991; **12**: S30-S37.
17. **Hoffman L, Bente KP.** Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunology Today* 1994; **15**: 382-387.
18. **Nieman DC.** Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med* 1994; **15**: S131-S141.
19. **Pedersen BK.** Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action. *Int J Sports Med* 1991; **12**: S23-S29.
20. **Baj Z, Kantorski J, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Fornalezky E, et al.** Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int J Sports Med* 1994; **15**: 319-324.
21. **Howard MC, Miyajima A, Coffman R.** T-cell-derived cytokines and their receptors. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 3a. ed. New York, NY, USA: Raven Press 1993: 763-800.
22. **Kelso A.** Cytokines: structure, function and synthesis. *Curr Op Immunol* 1989; **2**: 215-225.
23. **Rivier A, Pène J, Chanez P, Anselme F, Caillaud C, Préfaut C, et al.** Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994; **15**: 192-198.
24. **Mizel SB.** How does interleukin-1 activate the cell? *Immunol Today* 1990; **11**: 390-394.
25. **Shephard RJ, Rhind S, Shek Pang N.** Exercise and training: influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures. *Int J Sports Med* 1994; **15**: S154-S166.
26. **Simpson JR, Hoffman L, Goetz C.** Exercise, serum zinc and IL-1 concentrations in man. Some methodological considerations. *Nutrition Research* 1991; **11**: 309-323.
27. **Espersen GI, Elbaek A, Ernst E.** Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *APMIS* 1990; **98**: 395-400.
28. **Gastl, Huber C.** The biology of interferon actions. *Blood* 1988; **56**: 193-199.
29. **Frisina JP, Gaudieri S, Cable T, Keats D, Palmer TN.** Effects of acute exercise on lymphocyte subsets and metabolic activity. *Int J Sports Med* 1994; **15**: 36-41.
30. **Laparrriere A, Antoni MH, Ironson G, Perry A, McCabe P, Klimas N, et al.** Effects of aerobic exercise training on lymphocyte subpopulations. *Int J Sports Med* 1994; **15**: 127-130.
31. **Ashburner M, Bonner JJ.** The induction of gene activity in *Drosophila* by heat shock. *Cell* 1979; **17**: 241-254.
32. **Morimoto RI, Tissiere S, Gerogopoulos C.** *Stress Proteins in Biology and Medicine*. 1a ed. New York, NY, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1990: 1-36.
33. **Ellis RJ, Van der Vies SM.** Molecular chaperones. *Ann Rev Biochem* 1991; **60**: 321-347.
34. **Langer T, Lu C, Echols H, Flanagan J, Hayer M K, Hartl FU.** Successive action of Dna k, Dna J and GroEl along the pathway of chaperone-mediated protein folding. *Nature* 1992; **356**: 683-689.
35. **Welch WJ.** Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; **72**: 1063-1081.
36. **Welch WJ.** How cells respond to stress. *Scientific American* 1993; May: 34-41.
37. **Rojas W.** Proteínas de Estrés. *ILADIBA* 1995; Mayo: 21-24.