

VÍAS DE NEUROINMUNOMODULACIÓN. PRIMERA PARTE

María Eugenia Hernández*, Luis Becerril*, Liseth Alvarez*, Lenin Pavón-Romero*

SUMMARY

Inflammation is a normal response caused by physical stress like infection, injury and trauma; and processive or psychological stress like in psychiatric diseases such as major depression, schizophrenia and posttraumatic stress. The host responds with a complex series of immune, endocrine and nervous reactions to face the stressful stimuli named neuroendocrine immune interaction.

These interactions help us to maintain the homeostasis under stressful stimuli. Stress is a physicochemical or emotional process that induces tension. This process promotes the release of proinflammatory cytokines, hormones such as the corticotrophin-release hormone (CRH) and cortisol, and a wide number of neurotransmitters that are together responsible for some behavioral alterations. Both systemic and psychological stress elicits an equivalent response in an organism.

Particularly, the onset of inflammation is characterized by release of pro-inflammatory mediators including tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, adhesion molecules, vasoactive mediators, and reactive oxygen species. The early release of pro-inflammatory cytokines by a widely variety of immune and non-immune cells has a pivotal role in triggering the local inflammatory response. Apart from their involvement in local inflammation, TNF- α and IL-1 β are signal molecules for activation of brain derived neuroendocrine and immunomodulatory responses. Excessive production of cytokines, such as TNF- α and IL-1 β however can be more injurious than the inciting event, initiating diffuse coagulation, tissue injury, hypotension, and death.

The inflammatory response is balanced by anti-inflammatory molecules like the cytokines IL-10 and IL-4, soluble TNF receptors, IL-1 receptor antagonists, and transforming growth factor (TGF)- β . Neuroendocrine pathways, such as the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic division of the Autonomic Nervous System (SNS) control the inflammation process by triggering anti-inflammatory balancing mechanisms.

The brain can monitor immune status and sense peripheral inflammation through two main pathways: neural and humoral. The neural mechanism relies upon activation of vagus nerve afferent sensory fibers that signal the brain that inflammation is occurring. Stressful stimuli activate vagal afferents either directly by cytokines released from dendritic cells, macrophages, and other vagal-associated immune cells, or indirectly through the chemoreceptive cells located in vagal paranganglia. The transmission of cytokine signals to the brain through the vagal sensory neurons depends upon the magnitude of the stressful

challenge. Subdiaphragmatic vagotomy inhibits the stimulation of the HPA axis and noradrenaline (NA) release in hypothalamic nuclei in response to intraperitoneal administration of endotoxin or IL-1 β . Intravenous endotoxin administration induces expression of the neural activation marker c-Fos in the brainstem medulla, regardless of the integrity of the vagus nerve. Vagotomy fails to suppress high dose endotoxin-induced.

IL-1 β immunoreactivity in the brain and increases blood corticosterone levels. It is likely that the vagal afferent neural pathway plays a dominant role in mild to moderate peripheral inflammatory responses, whereas acute, robust inflammatory responses signal the brain primarily via humoral mechanisms. By other hand, humoral pathway are supported by a large body of evidence, especially in cases of systemic immune challenge; circulatory cytokines like IL-1 β and TNF- α can cross the blood-brain barrier and enter cerebrospinal fluid and the interstitial fluid spaces of the brain and spinal cord by a saturable carrier mediated mechanism that may function only at very high plasma cytokine concentrations.

Cytokines also can bind to receptors at the surface of the endothelium of the brain capillaries and can enhance the synthesis and release of soluble mediators such as prostaglandins and nitric oxide, which diffuse into the brain parenchyma and modulate the activity of specific groups of neurons. It has been suggested that prostaglandins mediate fever and HPA axis activation.

Cytokine-to-brain communication also may occur via circumventricular organs that lack normal blood-brain barrier function. Among the circumventricular organs, the AP (area postrema) appears to represent the best candidate for such a transduction site. The AP is located in the floor of the caudal fourth ventricle and dendrites of neurons in the NTS (nucleus tractus solitarius) and DMN (dorsal motor nucleus) penetrate both the AP and floor of the fourth ventricle. The close proximity of AP to NTS and RVM (rostral ventrolateral medulla) and the existing neural connections provide a way of signaling the SNS and HPA axis. Cytokine-induced production of prostaglandins within the AP, NTS, and RVM may activate the catecholamine projections to the PVN, resulting in subsequent HPA axis activation. This is one possible interaction between the neural and humoral mechanisms of immune to brain communication through which the brain mediates anti-inflammatory responses.

Apart from their function in signaling the brain for immunomodulatory responses, cytokines play a multifunctional role in brain injury and neurodegenerative diseases.

Restoration of homeostasis as a logical resolution of inflammation does not always occur. For instance, a lack of

*Laboratorio de Psicoinmunología. Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México D.F. e-mail: lkuriaki@imp.edu.mx
Recibido: 2 de agosto de 2007. Aceptado: 25 de septiembre de 2007.

adequate inflammatory responses may result in increased susceptibility to infections or cancer. On the other hand, excessive responses are associated with autoimmune diseases, diabetes, sepsis, psychiatric diseases with an important inflammatory response like major depression or schizophrenia and other debilitating conditions.

When control of local inflammatory responses is lost, pro-inflammatory mediators can spill into the circulation, resulting in systemic inflammation that may progress to shock, multiple organ failure, and death.

A recent discovery showed that a novel neuroimmunomodulatory pathway that interface the brain and the immune system, referred as to the autonomic cholinergic anti-inflammatory pathway, mediate inhibitory responses during inflammation possibly by recruiting central mechanisms that modulate systemic or peripheral inflammatory responses. Still unclear, this neural circuit has been implicated in promoting sort of psychotherapeutical activities such as hypnosis, meditation, prayer, biofeedback, including acupuncture, but this mechanisms still remain elusive.

The sympathetic and parasympathetic parts of the Autonomic Nervous System rarely operate alone; autonomic responses represent the interplay of both parts. A link between the parasympathetic part of the Autonomic Nervous System and immunoregulatory processes was suggested, when alleviation of T-lymphocyte cytotoxicity by muscarinic cholinergic stimulation was described.

Communication between the immune, nervous, and endocrine systems is essential for host defense and involves a variety of mediators including cytokines, neurotransmitters, hormones, and humoral factors. The influence of the brain on immune function and the mechanisms involved in these interactions have been elucidated over the past 3 decades, however, two important questions arise when describing the brain-derived immunomodulation: How is the specific brain initially signaled by cytokines to trigger corresponding neural and neuroendocrine responses?; and: How is immunomodulation achieved through these mechanisms? This review outlines brain-related control mechanisms of immune function in the regulation of inflammation.

Key words: Neuroimmunomodulation, sympathetic nerve, vagus nerve, cytokines and neurotransmitters.

RESUMEN

La respuesta inflamatoria se caracteriza por una elevación significativa de las proteínas de fase aguda y las citocinas proinflamatorias, además de que no es exclusiva de los procesos infecciosos o traumatismos.

La presencia de estímulos estresantes de tipo psicológico que se aprecia en padecimientos psiquiátricos como la depresión mayor y el estrés postraumático favorece la secreción de estas proteínas inflamatorias.

Los mecanismos involucrados para contender con el estrés sin importar su origen o duración son los mismos y se denominan Interacciones Neuroendocrino-inmunológicas; éstas interconectan al Sistema Nervioso, Endocrino e Inmunológico por medio de sus mediadores solubles y receptores específicos para los mismos.

En los años recientes se ha demostrado que no sólo las células de la respuesta inmunológica pueden secretar citocinas. Todas las células productoras de citocinas expresan receptores para una amplia variedad de neurotransmisores; las variaciones de la concentración local y sistémica de estos mediadores solubles del Sistema Nervioso, regulan la liberación y el perfil de secreción de citocinas

modulando la respuesta inflamatoria. Al mismo tiempo, la concentración local o periférica de las citocinas, al ser neuromoduladoras, influyen sobre las respuestas del Sistema Nervioso Central, lo que establece una estrecha comunicación entre los dos sistemas.

En la comunicación entre el Sistema Nervioso y la respuesta inmunológica hay tres grandes rutas de regulación, la vagal, la simpática y la colinérgica. La primera de éstas detecta la elevación de la concentración periférica de citocinas y transmite dicha información hasta el complejo dorsal vagal (DVC), o directamente sobre el área postrema (AP) que puede detectar el aumento de citocinas periféricas, regiones anatómicas del cerebro donde se transmite este estímulo al núcleo del tracto solitario (NTS) y al núcleo paraventricular (PVN), para el inicio de una modulación neurohormonal mediada por el eje HHA y el SNS de la respuesta inflamatoria, ruta que es inhibida en el caso de la realización de la vagotomía.

La función inmunomoduladora del SNS es dual, ya que posee la capacidad de estimular o inhibir la respuesta inflamatoria, por medio de la secreción de neurotransmisores como la noradrenalina (NA) y la adrenalina en los órganos linfoides, así como en el corazón y el hígado, entre otros.

En cuanto a la ruta colinérgica, ésta conecta al Sistema Nervioso Simpático y al Parasimpático con las células productoras de citocinas a través del neurotransmisor acetilcolina, ya que estos tres componentes expresan receptores nicotínicos y muscarínicos para que este neurotransmisor module la respuesta inflamatoria de forma proporcional al incremento o la disminución de la concentración local y sistémica de acetilcolina liberada por el Sistema Nervioso o las células productoras de citocinas, por lo que se especula que esta ruta en particular es capaz de modular la respuesta inflamatoria en tiempo real.

El adecuado funcionamiento de estas tres rutas de neuroinmunomodulación, permite que la respuesta inflamatoria se mantenga dentro de los parámetros fisiológicos compatibles con la vida del ser humano y el entendimiento detallado de los mismos, y en el futuro permitirá desarrollar estrategias terapéuticas cada vez más eficientes. La aplicación de estos conocimientos en la práctica clínica se observa en los implantes permanentes que estimulan al nervio vago para el tratamiento de la depresión y la epilepsia. Es importante reconsiderar que las aproximaciones terapéuticas alternativas, a la luz de la ruta colinérgica anti-inflamatoria como son la hipnosis, la meditación, la oración y el biofeedback, pueden involucrar mecanismos centrales que modulan la respuesta inflamatoria. Incluso se debe considerar que la disfunción autonómica se presenta no sólo en presencia de enfermedades letales o sepsis, ya que también se presenta en complicaciones de la diabetes, artritis reumatoide y otros padecimientos autoinmunes.

Palabras clave: Neuroinmunomodulación, nervio simpático, nervio vago, citocinas y neurotransmisores.

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta fisiológica que se presenta en todos los individuos como consecuencia de un estímulo estresante (Pavón y cols., 2004), como puede ser la presencia de infecciones, lesiones, traumatismos y de estrés psicológico.

La respuesta inflamatoria involucra una serie de mecanismos complejos que neutralizan a los agentes patógenos, reparan los tejidos dañados y promueve la

curación de las lesiones (Baumann, Gauldie, 1994). Dicha respuesta está caracterizada por la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , la interleucina (IL-1) y la IL-6, así como las moléculas de adhesión, los mediadores vasoactivos y los reactivos intermediarios del oxígeno (Baumann, Gauldie, 1994; Koj, 1996).

La liberación temprana de citocinas por macrófagos activados inicia la respuesta inflamatoria local, la producción excesiva de citocinas como el TNF- α , IL-1 β , y puede causar más daño que el proceso inflamatorio que desencadenan, iniciando una coagulación difusa, daño tisular, hipotensión y muerte (Baumann, Gauldie, 1994; Tracey y cols., 1986; Wang y cols., 1999a; Wang y cols., 2001). La respuesta inflamatoria es modulada por factores anti-inflamatorios que incluyen citocinas como la IL-10 y la IL-4, receptores solubles para el TNF- α , antagonistas del receptor de IL-1 y factor de crecimiento tumoral (TGF)- β (Ohyama, Kawamura, 2002), entre otros.

Adicionalmente a su participación en la respuesta inflamatoria local, las citocinas como la IL-1 y el TNF- α , son moléculas involucradas en la respuesta immunomodulatoria derivada del cerebro. Las rutas neuroendocrinas como la del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) y la división simpática del Sistema Nervioso Autónomo (Elenkov y cols., 2000; Gaillard, 1995; Mulla, Buckingham, 1999; Perlstein y cols., 1993; Reichlin, 1993; Rivest, 2001; Webster y cols., 2002), controlan la inflamación a través de mecanismos de balance anti-inflamatorio; es por ello que los individuos activan al Sistema Endocrino y Nervioso para modular las respuestas inflamatorias. Sin embargo, el control de la respuesta inflamatoria no siempre restaura la homeostasis.

Una respuesta inflamatoria ineficiente en personas con un fondo genético específico y un conjunto de factores ambientales en su entorno, pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones y los procesos tumorales. Por otra parte, una respuesta inflamatoria vigorosa se asocia a los procesos inflamatorios crónicos así como algunos padecimientos psiquiátricos entre los que se encuentran la depresión y la esquizofrenia (Kronfol, Remick, 2000; Kronfol, 2002). Cuando la respuesta inflamatoria local alcanza una concentración de 10nM puede iniciar una respuesta neuroendocrino-inmunológica (Kronfol, Remick, 2000; Pavón y cols., 2004), sin embargo, si las citocinas proinflamatorias alcanzan concentraciones mayores a 10nM, pueden inducir un choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte.

Al inicio de la presente década se describió la función anti-inflamatoria del nervio vago en modelos animales de endoteximia y choque séptico (Borovikova y cols., 2000b; Tracey y cols., 2001), este circuito se ha denominado vía colinérgica de neuroinmunomodulación y con-

fiere al Sistema Nervioso la capacidad de inhibir la respuesta inflamatoria (Blalock, 2002; Tracey, 2002), lo que interconecta al Sistema Nervioso y al inmunológico.

La interacción entre el cerebro y la respuesta inmunológica en los procesos infecciosos

La comunicación entre los Sistemas Nervioso, Endocrino e Inmunológico es esencial para la defensa del huésped, e involucra un conjunto de mediadores solubles y receptores para los mismos, ubicados en los sistemas involucrados (Pavón y cols., 2004). Los primeros trabajos que describieron esta comunicación se publicaron desde hace 20 años (Blalock, 2002; Tracey y cols., 2001; Tracey, 2002).

Comunicación entre la respuesta inmunológica y el cerebro

El cerebro monitorea de forma continua el estado de la respuesta inmunológica y detecta las respuestas inflamatorias periféricas a través de dos vías: la neural y la humorla (Elmquist y cols., 1997; Watkins y cols., 1995).

Vía neural

El mecanismo neural participa en la activación de las fibras sensitivas aferentes del nervio vago, que indican al cerebro que la inflamación está ocurriendo. Los estímulos inmunológicos activan las aferencias vagales a través de las citocinas liberadas por las células dendríticas, macrófagos y otras células inmunológicas asociadas al nervio vago o, indirectamente, a través de células quimiorreceptoras asociadas al paranganglio vagal (Goehler y cols., 2000). Por ejemplo, la administración intraperitoneal de endotoxina puede inducir la secreción de IL-1 β por células dendríticas y macrófagos ubicadas en el tejido conectivo asociado al nervio vago abdominal y subsecuentemente al paranganglio vaginal y a las fibras aferentes (Goehler y cols., 1999).

Las fibras aferentes del vago visceral, situadas en el ganglio nodoso, terminan principalmente dentro del complejo dorsal vagal (DVC, por sus siglas en inglés) del bulbo raquídeo. El DVC está constituido por el núcleo del tracto solitario (NTS), el Núcleo Motor Dorsal del Vago (DMV), área postrema (AP) (Berthoud, Neuhuber, 2000). El Núcleo Motor Dorsal (DMN) es el sitio donde se inician las fibras eferentes preganglionicas del vago; de igual forma, las eferencias vagales cardiovasculares también se originan dentro del núcleo ambiguo medular. El AP, que carece de barrera hematoencefálica, es un importante órgano circunventricular y un sitio para la comunicación humorla entre el sistema inmunológico y el cerebro.

La mayor cantidad de la información sensorial que llega al nervio vago es recibida por las neuronas del NTS que coordinan las funciones autónomas e interactúan con el sistema endocrino (Blalock, 2002). Las

proyecciones ascendentes del NTS alcanzan regiones anatómicas del prosencéfalo, como el núcleo hipotalámico, amígdala y el cortex insular. Uno de los núcleos hipotalámicos que reciben información del NTS es el Núcleo Paraventricular (PVN), que está asociado con la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (Karalis y cols., 1997), además involucrada en el funcionamiento del eje HHA. Este vínculo ascendente entre el NTS y el PVN provee una ruta de modulación neurohormonal para la respuesta inflamatoria.

Los contactos sinápticos también se realizan entre las neuronas del NTS y las de la región C1 de la médula rostral ventrolateral (RVM), la cual tiene una importante función en el control de la homeostasis cardiovascular (Hornby, 2001).

En cambio, las neuronas de la RVM se proyectan hacia el *locus coeruleus* (LC), principal fuente de inervaciones noradrenérgicas de sitios altos del cerebro, entre los que se incluyen el hipotálamo y el PVN.

Entre las proyecciones que se originan en la RVM y el LC hacia las neuronas simpáticas preganglionicas en la médula espinal, también hay rutas descendentes del PVN al RVM y el NTS, estas conexiones ascendentes y descendentes proporcionan un substrato neuronal para las interacciones entre el eje HHA y el Sistema Nervioso Simpático (SNS) como un mecanismo inmunomodulatorio.

La transmisión de la señal mediada por citocinas hacia el cerebro a través de las neuronas sensoriales vagales dependen sobre todo de la intensidad del reto inmunológico, la lesión o el estrés psicológico, lo que está directamente relacionado con la concentración de citocinas en circulación sin importar la fuente de las mismas.

La vagotomía subdiafragmática inhibe la estimulación del eje HHA (Gaykema y cols., 1995) y la secreción de noradrenalina (NA) en el núcleo hipotalámico (Ishizuka y cols., 1997) en respuesta a la administración intraperitoneal de endotoxinas o IL-1 β . La administración intravenosa de endotoxinas induce la expresión de marcadores de activación neuronal como el c-Fos en la médula del tronco cerebral (Hermann y cols., 2001). Sin embargo, la vagotomía falla al suprimir la inmunoreactividad de la IL-1 β en el cerebro, inducida por altas concentraciones de endotoxina (Van Dam y cols., 2000), al igual que la elevación de corticoesterona en circulación (Hansen y cols., 2000). De esta forma las rutas neurales de aferencias vagales tienen una importante participación en la modulación de las respuestas inflamatorias periféricas ya que las respuestas inflamatorias agudas e intensas pueden estimular al cerebro por mecanismos humorales.

Vía humoral

Una gran cantidad de evidencias apoyan el hecho de que los mecanismos humorales se activan para llevar a

cabo la comunicación entre el cerebro y el sistema inmunológico, especialmente en los casos de los retos inmunológicos y por la presencia de estímulos estresantes procesivos o psicológicos (Elmquist y cols., 1997; Hopkins, Rothwell, 1995; Rivest y cols., 2000; Szelenyi, 2001). Sin embargo, esto no responde a dos preguntas: la primera, ¿cómo interaccionan las citocinas periféricas con las estructuras cerebrales involucradas en la respuesta inflamatoria? y la segunda, ¿cómo se induce la producción central de citocinas asociadas con la fiebre y la enfermedad?

La IL-1 β , TNF- α e IL-6 periféricas pueden cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el líquido cefalorraquídeo de igual manera que el fluido de los espacios intersticiales del cerebro y la médula espinal por medio de un mecanismo dependiente de un transportador saturable (Banks y cols., 1995) que funciona en concentraciones plasmáticas muy elevadas. De igual forma las citocinas periféricas pueden unirse a los receptores de la superficie del endotelio vascular en el cerebro, incrementando la síntesis y la secreción de mediadores solubles como las prostaglandinas y el óxido nítrico que se difunden en el parénquima cerebral para modular la actividad de grupos específicos de neuronas (Ek y cols., 2001; Elmquist y cols., 1997; Nadeau, Rivest, 1999); esto sugiere la asociación de las prostaglandinas con la aparición de fiebre y la activación del eje HHA (Rivest, 2001).

La comunicación entre las citocinas periféricas y el cerebro también se presenta en los órganos circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica, entre los que el AP parece ser el mejor candidato para recibir y traducir el estímulo mediado por las citocinas periféricas (Buller, 2001). El AP está localizado en el piso de cuarto ventrículo (Buller, 2003; Terao y cols., 1993; Zhu y cols., 1999) y las dendritas de las neuronas del NTS y DMN penetran en él (Rogers, McCann, 1993; Rogers y cols., 1999); su cercanía con el NTS y la RVM, así como la existencia de conexiones neuronales generan una vía de señalización entre el SNS y el eje HHA.

Las citocinas periféricas inducen la síntesis de prostaglandinas dentro del AP. El NTS y el RVM pueden activar la liberación de catecolaminas hacia el PVN, resultando en la subsiguiente activación del eje HHA (Buller, 2001). Esta es una de las posibles interacciones entre la respuesta inmunológica y el cerebro, en donde este último favorece una respuesta anti-inflamatoria.

Comunicación entre el cerebro y la respuesta inmunológica

El cerebro ejerce un significativo efecto modulatorio sobre la respuesta inmunológica por la activación del eje HHA y el SNS, lo que incrementa la secreción de glucocorticoides y catecolaminas (figura 1).

El eje HHA es una ruta neurohormonal, cuya función en la regulación de la respuesta inmunológica ha sido

ampliamente estudiada (Hallenbeck, 2002; Karalis y cols., 1997; Lilly, Gann, 1992; McEwen y cols., 1997; Pavón y cols., 2004; Webster y cols., 2002). Los componentes del eje HHA son el hipotálamo, el PVN, la glándula hipófisis anterior y la corteza adrenal. Algunas neuronas especializadas en el PVN sintetizan a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) secretada en el sistema portal venoso e induce la síntesis de la hormona adrenocorticotrófica (Gaykema y cols., 1995) por la hipófisis anterior. La hormona adenocorticotrófica (ACTH) es la principal inductora de la síntesis y de la liberación de los glucocorticoides a través de las glándulas adrenales.

Las citocinas proinflamatorias activan al eje HHA de forma neural y humorla de la siguiente forma: A nivel del hipocampo y el hipotálamo, el eje HHA está sujeto a una retroalimentación negativa por el producto final del eje HHA, los glucocorticoides. El ACTH también inhibe la síntesis de CRH en el PVN. El circuito hipotálamo-hipófisis del eje HHA es regulado por mecanismos mediados por neurotransmisores entre los que se encuentran la acetilcolina (ACh), las catecolaminas, el GABA, la serotonina y la histamina.

Los glucocorticoides ejercen sus funciones a través de la unión de sus receptores intracelulares y la subsiguiente activación o inactivación de la expresión de genes (Adcock, Ito, 2000); aparte de causar la activación del eje HHA, citocinas como la IL-1 e IL-6 también pueden modificar los efectos periféricos de los glucocorticoides por la influencia sobre sus receptores (Scheinman y cols., 1995).

La influencia inmunoreguladora negativa está asociada a la supresión de la activación de factores nucleares como el NF- κ B (McKay, Cidlowski, 1999; Scheinman y cols., 1995; Webster y cols., 2002) que participan en la regulación de la síntesis de citocinas (Ghosh y cols., 1998).

Como lo muestran varios autores (Webster y cols., 2002), los glucocorticoides inhiben las síntesis de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1, IL-8, IL-11, IL-12 e IFN- γ y de igual forma activan la síntesis de citocinas anti-inflamatorias como la IL-4 e IL-10; así también los glucocorticoides inhiben las células mediadoras de la respuesta inmunológica y la expresión de moléculas de adhesión (McEwen y cols., 1997; Webster y cols., 2002).

El SNS tiene un papel dual en la regulación de la inflamación, porque está involucrado tanto en procesos anti-inflamatorios como pro-inflamatorios, por lo que es un componente importante en la defensa del huésped en contra del daño tisular y las infecciones (Elenkov y cols., 2000; Hasko, Szabo, 1998).

El LC y el RVM, componentes del SNS, proyectan las neuronas colinérgicas preganglionares hacia la médula espinal. Las innervaciones del simpático en los órganos linfoides primarios (médula y timo) y secun-

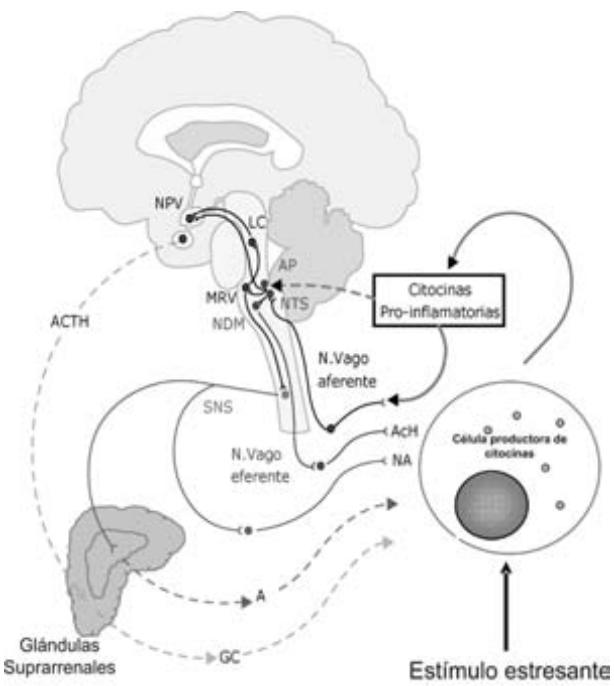


Fig.1. Rutas de neuroinmunomodulación. Los estímulos estresantes favorecen que las células, capaces de producir citocinas, lo hagan en respuesta al estímulo estresante. Los mecanismos de inmunomodulación se inicián cuando la concentración de las citocinas es de 10nM. La inmunomodulación central es activada por la ruta colinérgica anti-inflamatoria, el eje HHA y el SNS.
Ach, acetilcolina; ACTH, hormona adrenocorticotrófica; AP, área postrema; DMN, núcleo motor dorsal; A, adrenalina; GC, glucocorticoides; LC, locus coeruleus; NA, noradrenalina; NTS, núcleo del tracto solitario; PVN, núcleo paraventricular; RVM, médula rostralventrolateral; SNS, sistema nervioso simpático.

darios (bazo y ganglios linfoides) y es la base anatómica para la modulación del sistema inmunológico por el Sistema Nerviosos Simpático (Elenkov y cols., 2000; Hasko, Szabo, 1998). En tanto, las neuronas simpáticas postganglionares noradrenérgicas (NA-érgicas) y las neuronas neuropéptido Y-érgicas también inervan los vasos sanguíneos, el corazón, el hígado y el tracto gastrointestinal (Elenkov y cols., 2000; Ader y cols., 2001).

La NA secretada por las terminaciones nerviosas postganglionares del nervio simpático, ejerce efectos anti-inflamatorios por medio de la interacción con los adrenoreceptores expresada por los linfocitos y los macrófagos. Los adrenoreceptores pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G y están divididas en los subtipos α y β . La producción de citocinas a través de la influencia del nervio simpático se realiza por dos mecanismos: el primero de ellos es la unión tipo-sinapsis entre el nervio simpático con su correspondiente adrenoceptor como en el bazo o ganglio, y el segundo de ellos, con un mecanismo distante no sináptico, como la difusión de la NA a través del parénquima antes de la interacción con el receptor.

El mecanismo no sináptico, tiene un papel predominante desde el punto de vista fisiológico (Elenkov y cols., 2000). La liberación de la NA está sujeta a una compleja regulación presináptica que involucra el efecto del neuropéptido Y, la acetilcolina, la dopamina, las prostaglandinas y otros factores microambientales. La inmunomodulación simpática también es mediada vía adrenalina, la cual es de una magnitud menor debido a la liberación de la NA por las células cromafines de la médula adrenal. Las células cromafines representan el homólogo del ganglio simpático.

La activación de las células que inervan las neuronas simpáticas preganglionicas hace que éstas incrementen la secreción de catecolaminas al torrente sanguíneo, las cuales pueden actuar como hormonas. Así, la regulación del nervio simpático es convertida a una "regulación hormonal" hacia el interior de las glándulas adrenales, que son un componente periférico importante para el control que ejerce el SNC sobre la respuesta inmunológica por medio de la síntesis de glucocorticoides producidos en la corteza adrenal y de las catecolaminas producidas en las células cromafines en la médula adrenal.

La activación del SNS protege al organismo de efectos adversos de las citocinas proinflamatorias. La activación de los β -adrenoceptores induce una marcada inhibición de los niveles circulatorios de TNF- α , IL-1, IL-12, IFN- γ , óxido nítrico (NO), así como una elevación de IL-6 e IL-10, inducida por la estimulación de endotoxinas. La estimulación de los β -adrenoceptores también es acompañada por la supresión de la expresión TNF- α e IL-1 causadas por el choque hemorrágico.

La NA y la adrenalina inhiben la producción de citocinas proinflamatorias a través de la estimulación de la ruta de los β_2 -adrenoceptores asociados a la AMPc asociada a su vez a la proteína cinasa A, lo que estimula la síntesis de proteínas anti-inflamatorias.

Voluntarios sanos que recibieron adrenalina y subsecuentemente endotoxinas mostraron una disminución significativa del TNF- α con una elevación de IL-10, comparados con los controles que se expusieron solamente a las endotoxinas (Van Der y cols., 1996), lo que incrementa la posibilidad farmacológica de controlar la producción de citocinas en pacientes sépticos, a quienes se les puede estimular selectivamente agonistas y antagonistas de los adrenoreceptores. Una estrategia para manejar la sepsis y sus complicaciones con base en la administración de catecolaminas, presenta dificultades debido a la amplia variedad de efectos de estos agentes y del balance cardiaco e inmunomodulador que requieren estas moléculas (Elenkov y cols., 2000).

Durante las fases iniciales de algunos procesos inflamatorios, la estimulación del SNS puede estar asociada con la activación de la respuesta inflamatoria local y la acumulación de neutrófilos (Madden y cols.,

1995). La estimulación de NA de los adrenoreceptores subtipo α ha sido asociada a un incremento de citocinas pro-inflamatorias como la TNF- α inducidas por endotoxinas (Elenkov y cols., 2000; Zhou y cols., 2001). Esta función dual del SNS en la inmunomodulación concuerda con la forma general de las funciones del SNS que dependen de los receptores periféricos involucrados. Un ejemplo clásico de los efectos duales es la respuesta de "*fight or fly*" que conduce a un incremento de las perfusiones del corazón, el músculo-esquelético, el cerebro y la liberación de glucosa del hígado; en tanto que, de forma simultánea, la motilidad intestinal y la irrigación de la piel se ven disminuidos.

En el mismo sentido, se ha demostrado que la hormona estimulante melanocito alfa (α -MSH), induce efectos anti-inflamatorios en modelos animales de inflamación incluyendo sepsis y artritis reumatoide (Catania y cols., 2000; Lipton, Catania, 1997). En roedores, la α -MSH es producida principalmente en el lóbulo intermedio de la hipófisis, las células del *par distalis* de la hipófisis y varias células extrahipofisiarias como los monocitos, astrocitos y queratinocitos, que en los humanos son una importante fuente de esta hormona.

La actividad del α -MSH es mediada a través del receptor de melacortina acoplada a la proteína G, ampliamente distribuidas en los tejidos periféricos y el cerebro. Los efectos inmunomoduladores del α -MSH están asociados con la estimulación de sus receptores ubicados en sus células blanco, en células periféricas de la respuesta inmunológica y en las células gliales del cerebro, también la α -MSH tiene efectos indirectos a través de la ruta del cerebro-médula espinal y las neuronas simpáticas (Macaluso y cols., 1994). Aunque los mecanismos moleculares exactos para la inmunoregulación negativa y la retroalimentación negativa de las citocinas inflamatorias aún no son bien entendidos, la inhibición hormonal del factor nuclear- κ B (NF- κ B) tiene un papel importante.

La administración de endotoxina en individuos sanos está acompañada por un incremento en la circulación del α -MSH en forma conjunta con el ACTH y la disminución de los niveles plasmáticos del TNF- α , demostrando la función del α -MSH en la respuesta inflamatoria (Catania y cols., 1995). No es totalmente claro cómo las citocinas proinflamatorias estimulan la secreción hipofisiaria de α -MSH, pero las rutas ascendentes del NTS hacia el hipotálamo pueden ser las responsables de la función de la activación del eje HHA.

Por otra parte, las hormonas sexuales femeninas, los estrógenos en particular, también poseen efectos inmunomoduladores y anti-inflamatorios, porque su síntesis y la concentración sanguínea están bajo el control de las hormonas de la vía hipotálamo-hipófisis. Los estrógenos afectan las funciones del sistema inmunológico,

aunque este efecto puede ser sólo responsabilidad del SNC debido a que las hormonas sexuales tienen una función inmunoregulatoria durante el embarazo y en enfermedades como la artritis reumatoide y la osteoporosis (Jansson, Holmdahl, 1998; Ostensen y cols., 2005).

El mecanismo clásico de la acción de las hormonas esteroideas puede contribuir a la inmunomodulación

de los estrógenos que por su función como neuroprotectores (Behl, 2002) previenen la degradación del cartílago durante los procesos inflamatorios asociados con el incremento de la producción de IL-1 (da Silva y cols., 1993); además inhiben la producción de citocinas proinflamatorias en diferentes estadios de su síntesis (Deshpande y cols., 1997; Srivastava y cols., 1999).