

Los efectos conductuales modulados por las citocinas

Luis Enrique Becerril Villanueva,¹ María Eugenia Hernández Gutiérrez,¹ Ivonne Granados Camacho,¹ Lizeth Álvarez García,² Sonia Mayra Pérez Tapia,³ Lenin Pavón Romero¹

Artículo original

SUMMARY

The nervous, endocrine, and immune systems maintain permanent and concerted communication through humoral and neural pathways, which involves neurotransmitters like serotonin and noradrenaline; hormones like cortisol, corticosterone release hormone; and a wide range of inflammatory molecules and their corresponding receptors. Variations in the circulatory levels of these soluble mediators modulate several physiological processes and help to maintain homeostasis in the face of stressful stimuli, regardless whether they are physical like systemic bacterial, viral or parasitical infections, as well as tissular injuries or psychological stress, that is secondary to the individual's perception and processing. Chronic activation of neuro-immune-endocrine interactions induces numerical and functional changes in these systems and behavioral disorders.

"Sickness behavior" is one the most studied behavioral disorders that is characterized by the presence of anhedonia, fatigue, psychomotor retardation, decreased appetite, altered sleep patterns, and pain-increased sensitivity. Based on the similarities between the behavioral symptoms of "sickness behavior" and major depression, it has been hypothesized that molecules like cytokines and other inflammatory factors could be involved in the pathophysiology of several neuropsychiatric disorders, such as depression, cognitive dysfunction, fatigue, anxiety and personality disorders as well as neurodegenerative diseases such as Parkinson and Alzheimer.

The behavioral disorders in major depression can be induced by single or combined administration of proinflammatory cytokines as well as mitogens or infectious agents that induce significant secretion of wide range of inflammatory molecules. Variations in peripheral and central inflammatory mediators significantly affect the levels of neurotransmitters, such as glutamate, dopamine, and serotonin; p38 MAPK and IDO proteins.

The latest data on the involvement of cytokines and neurotransmitters in metabolic pathways have provided various targets for pharmaceutical development and have established new treatment approaches for psychiatric disorders. All this advantages about molecular mechanism involved in behavioural changes will result in the short term in a better quality of life for patients.

Key words: Cytokines, inflammation, behavior, disease, major depression.

RESUMEN

Los Sistemas Nervioso, Endócrino e Inmunológico mantienen a través de la vía humoral y neuronal una comunicación permanente y concertada que incluye a las hormonas neurotransmisoras, las citocinas y a sus respectivos receptores expresados en las células que conforman estos tres sistemas. La variación de los niveles de estos mediadores solubles induce la regulación de varios procesos fisiológicos y media la respuesta de nuestro organismo ante la presencia de estímulos estresantes, tanto físicos como psicológicos. La activación crónica de la interacción neuroendocrino-inmunológica favorece la aparición de variaciones numéricas y funcionales en los tres sistemas involucrados y genera alteraciones de tipo conductual.

Entre las alteraciones conductuales más estudiadas destaca el llamado "*sickness behavior*", que se caracteriza por la presencia de anhedonia, fatiga, enlentecimiento psicomotor, disminución del apetito, alteraciones en el patrón del sueño y un incremento en la sensibilidad al dolor. Las similitudes entre los síntomas conductuales del "*sickness behavior*" y la depresión mayor han permitido establecer una hipótesis sobre la participación de las citocinas y otros factores inflamatorios en la fisiopatología de algunos trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, la disfunción cognitiva, la fatiga, los trastornos de ansiedad, los de la personalidad y las enfermedades neurodegenerativas como las de Parkinson y de Alzheimer.

Las alteraciones conductuales presentes en la depresión mayor pueden ser inducidas por la administración individual o conjunta de citocinas proinflamatorias, de mitógenos o por agentes infecciosos que inducen una importante secreción de moléculas inflamatorias. Las variaciones periféricas y centrales de los mediadores inflamatorios influyen significativamente sobre los neurotransmisores como el glutamato, la dopamina, la serotonina, la proteína p38 MAPK y la indolomina-2-3 dioxigenasa (IDO).

Es por ello que actualmente las citocinas, los neurotransmisores al igual que las rutas metabólicas en las que participan son el blanco de nuevos tratamientos para algunos padecimientos psiquiátricos, lo que mejorará la calidad de vida para los pacientes.

Palabras clave: Citocinas, inflamación, conducta, depresión mayor.

¹ Laboratorio de Psicoimmunología de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México.

² Hospital General de Zona No. 8 "Dr. Gilberto Flores Izquierdo", Instituto Mexicano del Seguro Social.

³ Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. México.

Correspondencia: Dr. Lenin Pavón-Romero. Laboratorio de Psicoimmunología. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México DF. Tel: + (5255) 4160-5082. Fax: + (5255) 5655-9980. E-mail: lkuriaki@imp.edu.mx o lkuriaki@gmail.com

ANTECEDENTES

Actualmente existe una amplia evidencia que muestra que el Sistema Nervioso, el Endocrino y el Inmunológico mantienen a través de la vía humoral y neuronal (figura 1) una comunicación permanente y concertada que está mediada por hormonas, neurotransmisores, citocinas y sus respectivos receptores expresados constitutivamente en las células que conforman estos tres sistemas.^{1,2} La variación de los niveles de estos mediadores solubles influye sobre la regulación de varios procesos fisiológicos y modula la respuesta de nuestro organismo ante la presencia de estímulos estresantes, tanto físicos como psicológicos. La activación crónica de la interacción neuroendocrino-inmunológica favorece la aparición de variaciones numéricas y funcionales en los tres sistemas involucrados y favorece el establecimiento de alteraciones de tipo conductual.

Es de particular interés el caso de los mediadores solubles de la respuesta inmunológica denominados citocinas, que comprenden un amplio grupo de moléculas de aproximadamente 12 a 17 kDa, cuya capacidad de modular y regular la respuesta inflamatoria está ampliamente documentada. Las citocinas conforman una red integrada y cada una de ellas puede inducir su propia síntesis a la vez que induce la síntesis de otras citocinas proinflamatorias, incluyendo el TNF- α , IL-1 β e IL-6.³

En el cerebro, hay células como los astrocitos y la microglía, que son capaces de producir citocinas, expresar receptores para estas moléculas y amplificar la señalización intracelular inducidas por estas moléculas.⁴ Estos tipos celulares son susceptibles a las variaciones de la concentración periférica de citocinas proinflamatorias y participan en la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos, la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA), el incremento de los niveles de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y la alteración del metabolismo de las monoaminas como la serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).⁵ Es por ello que en años recientes se ha descrito la participación de las citocinas en el desencadenamiento de alteraciones conductuales.⁶

"SICKNESS BEHAVIOR"

A través de los años se ha logrado documentar extensamente la capacidad de las citocinas proinflamatorias para inducir la activación del eje HHA y una pléyade de efectos conductuales que, en su conjunto, se denominan "*sickness behavior*".⁷ Éste está comunmente asociado con cambios conductuales observados en humanos y en animales de laboratorio que padecen infecciones microbianas, en las que se

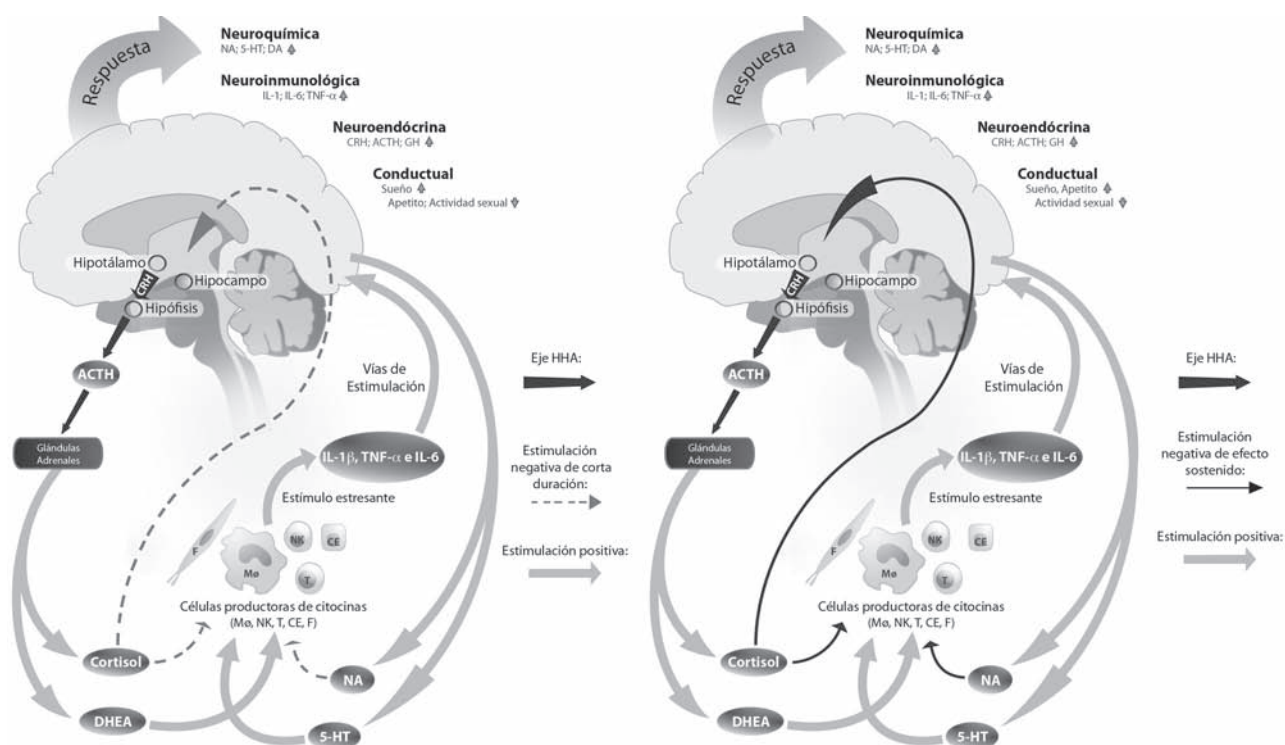


Figura 1. Regulación neuroinmunoendocrina ante el estrés agudo y crónico. En la figura las flechas grises continuas representan una estimulación positiva, las flechas discontinuas representa una estimulación negativa de corta duración, en tanto que la flecha negra continua representa una estimulación negativa crónica. M ϕ = macrófago; NK = "natural killers"; T = linfocito T; F = fibroblasto; CE = célula epitelial; IL- = interleucina; TNF- = factor de necrosis tumoral; NA = noradrenalina; 5-HT = serotonina; DA = dopamina; CRH = hormona liberadora de corticotrofina; ACTH = hormona adrenocorticotrófica; GH = hormona de crecimiento.

presentan síntomas similares a los observados en la depresión mayor: anhedonia, fatiga, enlentecimiento psicomotor, disminución del apetito, alteraciones en el patrón del sueño e incremento en la sensibilidad al dolor.⁸ Estos mismos síntomas pueden ser inducidos por la administración individual o conjunta de citocinas proinflamatorias, de mitógenos como la endotoxina y el lipopolisacárido, así como por agentes infecciosos.⁹⁻¹¹

El *"sickness behavior"* y la depresión mayor comparten muchas características en cuanto a la expresión de los síntomas conductuales. Aunque la depresión mayor es un cuadro clínico que se presenta en los humanos, en modelos animales las conductas tipo depresivo como la disminución del consumo de soluciones azucaradas y la inmovilidad en las pruebas de nado forzado pueden ser inducidas por la administración aguda o crónica de estímulos que inducen respuestas inflamatorias.^{12,13} Es importante destacar que los tratamientos crónicos con antidepresivos como la imipramina y la tianeptina, pueden disminuir, e incluso eliminar, los efectos tipo depresivo inducidos por la administración de inductores de la inflamación como el LPS en roedores.¹⁴

El establecimiento de síntomas del *"sickness behavior"* se desarrolla rápidamente después de la administración de LPS en modelos animales, alcanzando su acmé entre las dos y las seis horas posteriores a la administración, después de lo cual los síntomas del *"sickness behavior"* desaparecen gradualmente después de seis horas, pudiendo progresar hacia síntomas similares a los observados en la depresión mayor en las 24 horas posteriores a la administración de LPS.¹²

SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS INDUCIDOS POR CITOCINAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las similitudes entre los síntomas conductuales del *"sickness behavior"* y la depresión mayor han permitido establecer la hipótesis sobre la participación de las citocinas y los factores inflamatorios en la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión.⁵ Uno de los hechos clínicos que apoyan esta hipótesis es la alta prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica, incluyendo la depresión mayor, en pacientes que sufren de enfermedades crónicas asociadas con la inflamación como la artritis reumatoide, el cáncer, las enfermedades infecciosas, las autoinmunes y las cardiovasculares.¹⁵ En este sentido se ha reportado que existen elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios como las citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda, quimiocinas y moléculas de adhesión en la sangre y el líquido cefalorraquídeo en pacientes con depresión mayor sin comorbilidad, en comparación con pacientes con cuadros clínicos infecciosos.^{5,16} De igual forma se ha demostrado la existencia de una asociación significativa entre los marcadores de la inflamación y los síntomas neuropsiquiátricos como la disfunción cognitiva y la fatiga.¹⁷

Se ha reportado en tres meta-análisis que en los estudios clínicos en los que participaron pacientes con depresión mayor, en éstos se elevan de forma constante proteínas inflamatorias como TNF- α , IL-6 y la proteína C reactiva (PCR).¹⁶ Adicionalmente, el aumento de marcadores de la inflamación en pacientes con depresión mayor también se ha asociado con la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y a factores como el estrés durante los primeros años de vida.¹⁸ No obstante, se debe de considerar la presencia de alteraciones de los mediadores solubles de tipo hormonal y de neurotransmisores para llegar a una conclusión más adecuada de estas variables.¹⁹

Las observaciones provenientes de pacientes tratados con citocinas recombinantes son hechos clínicos que apoyan la participación de los procesos inflamatorios en la fisiopatología de la depresión mayor. La administración de citocinas como el interferón (IFN)- α que se utilizan para el tratamiento del cáncer e infecciones virales como la hepatitis C crónica, producen, en el 45% de los pacientes que lo reciben como tratamiento, cuadros clínicos de depresión mayor.²⁰

Estudios clínicos mostraron que el tratamiento con IFN- α en enfermos con hepatitis C se asocia con la activación de vías inflamatorias del Sistema Nervioso Central (SNC) como se refleja en el aumento de sus niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en las concentraciones de IFN- α , IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1.²¹

El análisis de la correlación entre la expresión de síntomas inducidos por la administración de IFN- α en pacientes ha demostrado que la administración del IFN- α es responsable del desarrollo de dos síndromes conductuales (uno de ellos neurovegetativo frente a un estado de ánimo y un síndrome cognoscitivo) con fenomenología distinta, que pueden ser tratados con antidepresivos.²²

El síndrome neurovegetativo se caracteriza por síntomas como la fatiga, alteraciones en la psicomotricidad, la anorexia y la modificación de patrones del sueño. Se desarrolla rápidamente en casi todos los individuos expuestos a las citocinas y persiste durante la administración de éstas. En contraste, el estado de ánimo y el síndrome cognoscitivo, que se caracteriza por síntomas de depresión, ansiedad, trastornos de memoria y atención, por lo general aparece en un periodo de uno a tres meses posteriores al tratamiento con citocinas, especialmente en los enfermos con factores de vulnerabilidad intrínseca (figura 2) como la hiperactividad del eje HHA y la existencia de rasgos depresivos subclínicos persistentes.²⁰

Es importante señalar que el tratamiento con antidepresivos sólo logra remitir las alteraciones del estado de ánimo inducido por los síntomas cognitivos, en tanto que no mejoran los síntomas neurovegetativos como la fatiga.²³ Los avances sobre el funcionamiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al estado de ánimo y los efectos cognitivos, en comparación con los neurovegetativos resultantes de la terapia con citocinas, son resultado del deterioro en el metabolismo del triptófano a la serotonina por la admi-

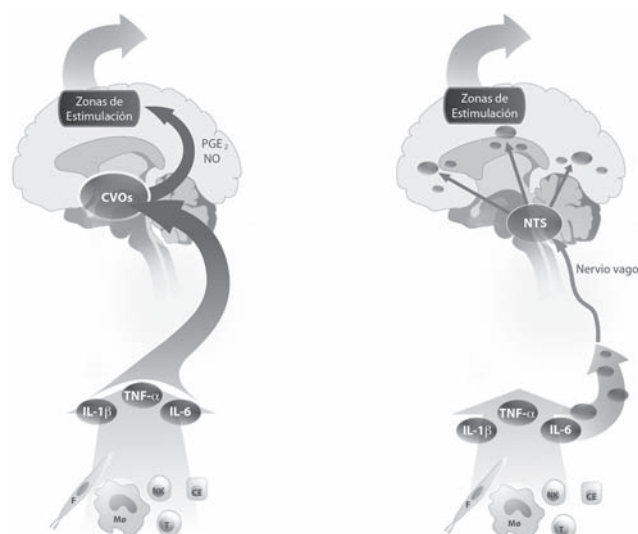


Figura 2. Las citocinas periféricas estimulan al cerebro dependiendo de su concentración a través de la vía neural y humoral. Vía neural: Las células productoras de citocinas pueden estimular las fibras nerviosas aferentes primarias en el nervio vago. Aferencias sensoriales de la información del nervio vago relevo a las áreas del cerebro a través de la activación del núcleo del tracto solitario y el área postrema. Vía humoral: las citocinas pueden estimular al cerebro a través del plexo coroideo y los CVOs. Dentro del parénquima cerebral, la activación de células endoteliales es responsable de la posterior liberación de segundos mensajeros como las PGE2 y el NO que actúan sobre zonas susceptibles de ser estimuladas por citocinas en el cerebro. Mφ = macrófago; NK = "natural killers"; T = linfocito T; F = fibroblasto; CE = célula epitelial; CVO = órganos circunventriculares; PG = Prostaglandina; NO = óxido nítrico; NTS = núcleo del tracto solitario; MCP = proteína quimiotáctica de monocitos.

nistración del IFN- α inducida por el estado de ánimo y los síntomas cognitivos.²⁴ Por el contrario, los síntomas neurovegetativos, incluyendo la fatiga y la anergia, se correlacionaron con cambios en la actividad de los ganglios basales, posiblemente relacionados con alteraciones en el metabolismo de la dopamina (DA).²⁵

EFFECTOS SOBRE LOS NEUROTRANSMISORES

La dopamina

Existe amplia evidencia experimental que muestra que las citocinas influyen en la síntesis, la recaptura y la secreción de la DA, como se observó en ratas que reciben IFN- α , las que evidenciaron una disminución en la concentración de tetrahidrobiopterina (BH₄) y DA en el SNC, en asociación con el estímulo del óxido nítrico (NO).²⁶ La BH₄ es un importante co-factor enzimático para la tirosina hidroxilasa, que convierte la tirosina en L-DOPA, y es la enzima limitante en la síntesis de DA. La BH₄ es necesaria para la síntesis de NO, y por lo tanto una mayor generación de NO está asociada con un aumento de la utilización de BH₄. El tratamiento

con un inhibidor de la óxido-nítrico-sintetasa fue capaz de revertir los efectos inhibidores inducidos por la administración de IFN- α sobre los niveles de BH₄ y DA en el cerebro.²⁶ La activación de la microglía se asocia con un aumento de la producción de NO,²⁷ lo que sugiere que las influencias de citocinas sobre la BH₄ a través de NO, puede ser un mecanismo común por el cual las citocinas reducen la disponibilidad de DA en las regiones relevantes del cerebro. Al igual que con el transportador de la serotonina, la activación de las rutas de la MAPK inducidas por las citocinas pueden sobreestimar la actividad del transportador de DA.²⁸

Serotonina

Estudios en modelos animales muestran que la exposición aguda a una variedad de citocinas, así como de inductores de su liberación como LPS, puede alterar la secreción de serotonina (5-HT) en múltiples regiones del cerebro.²⁹ En cuanto a los reportes clínicos, se puede apreciar que la administración crónica de citocinas en pacientes favorece variaciones en los niveles de 5-HT. De hecho, los datos experimentales evidencian que un inhibidor de la recaptura de 5-HT, como la paroxetina, puede lograr una disminución significativa de los síntomas depresivos en modelos de administración crónica de IFN- α .³⁰ y, hasta el momento, se ha demostrado que los polimorfismos en el gen del transportador de serotonina (SERT) se asocian con el desarrollo de la depresión durante el tratamiento con IFN- α .³¹ Adicionalmente, la administración crónica de IFN- α conduce a una regulación a la baja de los receptores de 5-HT_{1A}.³² Entre las moléculas con mayor importancia en relación al metabolismo de la 5-HT se encuentran la molécula p38, que es una proteínquinasa (MAPK) activada por mitógenos, y la indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO).

La p38 proteína quinasa activada por mitógenos

Varios estudios en los que se emplearon agonistas farmacológicos y citocinas (IL-1 y TNF- α) para estimular la p38, reportaron que la activación de las vías de señalización de p38 *in vitro* pueden regular la expresión y la actividad de los transportadores de membrana de la serotonina y la norepinefrina en líneas celulares y en los sinaptosomas provenientes del cerebro de rata.³³ Recientemente, estudios realizados *in vivo* en los que se indujo la activación de p38 MAPK por la administración de LPS, demostraron que se puede regular positivamente la expresión del transportador de serotonina y la actividad en el hipocampo, en asociación con un incremento de la remoción de la 5-HT del espacio extra celular.³⁴ Un hecho consistente con estos hallazgos es lo que se ha observado en monos *rhesus* jóvenes que fueron en la infancia víctimas de abuso por sus madres, en donde la activación de la p38 en células mononucleares de sangre periférica se correlaciona con una disminución de concentraciones del

ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que es un catabolito de la 5-HT en el LCR.³⁵ Si se toma en consideración la síntesis de 5-HT (a través de sus efectos sobre el TRP), los datos sugieren que las citocinas pueden ejercer un "doble efecto" tanto en la síntesis como en la recaptura de las monoaminas, contribuyendo de este modo en la disminución de la disponibilidad de la 5-HT.

Indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO)

La secreción de la IDO puede ser inducida por una serie de citocinas como el IFN- α , el IFN- γ y el TNF- α que de forma aislada o conjunta activan una serie de vías de señalización inflamatorias como los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) 1 α , el factor regulador del interferón (IRF) -1, NF- κ B y p38 MAPK.³⁶ Cuando la IDO se activa degrada al triptófano (TRP), que es el principal aminoácido precursor de la serotonina, en quinurenina (KYN).³⁷ Se cree que la degradación del TRP contribuye a disminuir la disponibilidad de la 5-HT. La variación de los niveles de TRP es necesaria para la regulación de la función de los linfocitos T y para la síntesis de la serotonina en el SNC.¹² De hecho se ha demostrado que la supresión aguda del triptófano en la dieta precipita la aparición de los síntomas depresivos en la población susceptible a desarrollar cuadros de depresión mayor.³⁸

La participación de la IDO en la inducción de depresión por la administración de citocinas disminuye los niveles de TRP y el aumento de KYN en la sangre periférica se ha asociado con el desarrollo de la depresión en los pacientes que recibieron IFN- α .^{39,40} Por otra parte, el bloqueo de la IDO en ratones tratados con LPS o BCG inhibe el desarrollo de conductas de tipo depresivo.⁴¹

Se debe enfatizar que además de la disminución de los niveles de TRP, la generación de KYN también parece tener efectos importantes en la función de los neurotransmisores y en la conducta.⁴² Por ejemplo, la administración de KYN en ratones es capaz de inducir la aparición de conductas del tipo de la depresión mayor.⁴¹ Adicionalmente se ha descrito un patrón de expresión diferencial de las enzimas involucradas en el metabolismo de la KYN, ya que los astrocitos la transforman en ácido quinurénico (KA), en tanto que la microglía la metaboliza en ácido quinolínico (QUIN).³⁷ El KA tiene la capacidad de inhibir la liberación de glutamato y, por extensión, la liberación de DA. Esta liberación está regulada en parte por la actividad glutamatérgica;⁴³ de hecho, la administración intraestriatal de KA en ratas ha demostrado la capacidad de disminuir drásticamente los niveles de DA extracelular en el cuerpo estriado.⁴⁴ Por el contrario, la administración de QUIN promueve la liberación de glutamato por medio de la activación de receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA).³⁷ El QUIN también induce el estrés oxidativo que, en combinación con la liberación de glutamato, puede contribuir a la excitotoxicidad en el SNC.⁴⁵

Los datos obtenidos de los pacientes tratados con IFN- α mostraron que la generación de KYN en la sangre periférica se asocia con aumentos significativos de KYN, QUIN y KA en el LCR,²⁴ lo que se correlaciona con lo encontrado en la depresión mayor.

El aumento de QUIN y KYN en el LCR también se correlaciona con el aumento de los niveles de MCP-1. Este fenómeno se correlaciona positivamente con el hecho de que los monocitos tienen una capacidad aproximadamente 20 veces mayor que la de la microglía para convertir al KYN en QUIN, por lo que algunos investigadores han propuesto la posibilidad de que algunos monocitos puedan ser atraídos hacia el cerebro por la administración de IFN- α y contribuir así en la producción de QUIN.²⁴ Teniendo en cuenta la capacidad de las citocinas como el IFN- α , para activar las vías metabólicas del IDO para la generación de KYN, QUIN y KA, se puede considerar la participación de las citocinas en la regulación de la respuesta inflamatoria y en la de la conducta.

Glutamato/excitotoxicidad

Otro neurotransmisor de interés para el desarrollo y tratamiento de la depresión, así como para evaluar el impacto que tienen las citocinas sobre el cerebro y la conducta, es el glutamato. Cuando se activa en el cerebro una respuesta inflamatoria mediada por las citocinas, se estimula la liberación de glutamato a partir de la glía y una disminución de la recaptura de glutamato debido a la regulación negativa de sus transportadores.⁴⁶ De particular interés es el hecho de que la liberación excesiva de glutamato por los astrocitos puede alcanzar a los receptores extrasinápticos del NMDA, que median la excitotoxicidad y la disminución de la producción de factores tróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).⁴⁷ Adicionalmente a los excesivos niveles de glutamato, las citocinas pueden también estimular a los astrocitos y a la microglía para secretar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que, en combinación con el QUIN, pueden amplificar el estrés oxidativo, lesionando a diversos tipos neuronales y oligodendrocitos, que son especialmente vulnerables al efecto de los intermediarios reactivos del oxígeno.⁴⁸ Estos efectos potenciales de las citocinas y los procesos de inflamación que actúan sobre la glía pueden favorecer la pérdida de elementos gliales como los oligodendrocitos y los astrocitos en varias regiones cerebrales asociadas al estado de ánimo, como la corteza prefrontal subgenual y la amígdala. La pérdida de elementos gliales en estas regiones del cerebro se ha postulado como una anomalía morfológica fundamental en la aparición de la depresión mayor.⁴⁹

Implicaciones clínicas

Dada la amplia base de conocimientos en relación con la capacidad de las citocinas inflamatorias para influir en la conducta, así como los datos que detallan los posibles me-

canismos implicados, existe una amplia gama de posibles objetivos farmacológicos y conductuales que pueden ser relevantes para el desarrollo de nuevos tratamientos o estrategias de prevención de los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión.

Blancos farmacológicos

Los blancos más evidentes para la intervención farmacológica son las citocinas y sus vías de señalización. Las terapias biológicas, ya aprobadas para su uso en los Estados Unidos y Europa, que inhiben el TNF- α y el IL-1 β , han sido ampliamente estudiadas en los trastornos autoinmunes e inflamatorios, y los fármacos que están dirigidos a un número limitado de vías de señalización inflamatoria están disponibles o en desarrollo. Existen datos sobre el uso de terapias bloqueadoras de las citocinas que han demostrado su importancia en la restauración del estado del ánimo de pacientes con depresión mayor. Como se ha observado en estudios realizados con el método doble ciego en enfermos con psoriasis, los pacientes que recibieron el antagonista del TNF- α etanercept, mostraron una mejoría significativa en los síntomas depresivos independientemente de los cambios en los síntomas asociados a la actividad de la enfermedad dermatológica.⁵⁰

En el caso de pacientes con depresión mayor sin padecimientos clínicos asociados, que recibieron en estudios doble ciego el inhibidor COX-2 celecoxib, mostraron una mejoría significativa de la eficacia antidepressiva de la reboxetina, que es un inhibidor de la recaptura de la norepinefrina.⁵¹ Aunque estos datos clínicos son limitados, sugieren que las terapias que actúan sobre las citocinas o sus vías de señalización pueden tener efectos antidepressivos. Lamentablemente, hasta el momento, no hay datos sobre la eficacia potencial de los antagonistas de otras vías de las citocinas relevantes de señalización que parecen ser especialmente afines a los mecanismos por los cuales las citocinas influyen en el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina y la plasticidad sináptica, como la p38 MAPK y la NF- κ B. Factores quimiotácticos como el MCP-1, que puede atraer a los monocitos hacia los tejidos, incluyendo el cerebro donde pueden perpetuar la respuesta inflamatoria,⁴⁸ son otro blanco para el desarrollo de aplicaciones en los trastornos conductuales asociados a un aumento de la respuesta inflamatoria.

Los estudios realizados en animales de laboratorio y en humanos sugieren que otra posible opción terapéutica pueden ser los antagonistas de laIDO y la vía de la quinurenina. Estudios realizados en ratas que recibieron el 1-metil-triptófano, un antagonista de laIDO, pudieron antagonizar los efectos del *sickness behaviour* inducido por la administración de LPS o BCG.⁴¹

Dado el efecto que tiene elIDO sobre la disminución de los niveles de TRP y la regulación de los linfocitos T, se ha generado un interés para mejorar a los inhibidores de la

IDO con el fin de favorecer la actividad de las células T en los estados inflamatorios y en el cáncer.⁵²

Otros estudios inmunológicos que han tenido repercusiones en el estudio de las alteraciones conductuales secundarias a variaciones de los niveles de citocinas, son las basadas en estrategias farmacológicas que tienen como blanco a la IL-17 o a las células Th17, enfocándose a la inhibición de las citocinas o los factores de transcripción que promueven la diferenciación a Th17, incluyendo a la IL-23, y del receptor de ácido retinoico (RAR) relacionados con los receptores de orfanina C (RORc).^{53,54}

En este mismo sentido existe un gran interés en los fármacos que antagonizan al glutamato para el tratamiento de la depresión mayor, ya que se ha reportado que la administración del antagonista del receptor de glutamato (NMDA) ketamina, ha producido mejoras rápidas y espectaculares en el estado de ánimo de pacientes con depresión resistente al tratamiento.⁵⁵ Los resultados obtenidos de estudios en modelos animales sugieren que estos efectos pueden resultar del desarrollo de nuevas sinapsis en el cerebro como resultado de la activación de la enzima mTOR.⁵⁶ De este modo los antagonistas del glutamato no sólo pueden reducir la excitotoxicidad mediada por el glutamato como resultado de los efectos inducidos sobre la recaptura de glutamato por las células gliales, sino que también pueden ser útiles para inhibir la respuesta inflamatoria a través de sus efectos sobre la NF- κ B.⁵⁷

CONCLUSIONES

El creciente conocimiento sobre los efectos neuropsiquiátricos inducidos por las citocinas, así como de los mecanismos intracelulares involucrados, permitirá que en un futuro se puedan desarrollar terapias farmacológicas más eficientes, lo que mejorará la calidad de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo del Proyecto Factor de Transferencia (PFT) del Instituto Politécnico Nacional, Convocatoria 2010; Clave de Proyecto IC-10-002 y los apoyos otorgados por la RedFarmed-CONACYT.

REFERENCIAS

1. Pavón L, Hernández M, Loria F, Sandoval-Lopez G et al. Interacciones neuroendocrino-inmunológicas. *Salud Mental* 2004;27(3):19-25.
2. Hernández M, Becerril E, Alvarez L, Pavón L. Vías de neuroinmunomodulación. *Salud Mental* 2007;30(6):13-19.
3. Paul E. *Fundamental immunology*. Quinta edición. Philadelphia: 2003.
4. Haas HS, Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures--the neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog Neurobiol* 1997;51:195-222.
5. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-741.

6. Andrews JA, Neises KD. Cells, biomarkers, and post-traumatic stress disorder: evidence for peripheral involvement in a central disease. *J Neurochem* 2012;120:26-36.
7. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001;15:7-24.
8. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW et al. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:24-28.
9. Harrison NA, Brydon L, Walker C et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009;66:407-414.
10. Harrison NA, Brydon L, Walker C et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry* 2009;66:415-422.
11. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry* 2009;14:511-522.
12. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.
13. Moreau M, Andre C, O'Connor JC et al. Inoculation of *Bacillus Calmette-Guerin* to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain Behav Immun* 2008;22:1087-1095.
14. Castanon N, Bluthé RM, Dantzer R. Chronic treatment with the atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1 β in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;154:50-60.
15. Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58:175-189.
16. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-457.
17. Bower JE, Ganz PA, Tao ML et al. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:5534-5540.
18. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM et al. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:409-415.
19. Pavón L, Sandoval-López G, Eugenia Hernández M et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *J Neuroimmunol* 2006;172:156-165.
20. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:41-48.
21. Raison CL, Borisov AS, Majer M et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:296-303.
22. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004;56:819-824.
23. Capuron L, Ravaut A, Miller AH et al. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun* 2004;18:205-213.
24. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010;15:393-403.
25. Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili MF et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2384-2392.
26. Kitagami T, Yamada K, Miura H et al. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Res* 2003;978:104-114.
27. Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisms of microglial activation. *Adv Neuroimmunol* 1996;6:191-222.
28. Moron JA, Zakharova I, Ferrer JV et al. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci* 2003;23:8480-8488.
29. Anisman H, Merali Z, Poulter MO et al. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2005;11:963-972.
30. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
31. Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M et al. Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2009;65:344-348.
32. Cai W, Khaoustov VI, Xie Q et al. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol* 2005;42:880-887.
33. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2121-2131.
34. Zhu CB, Lindler KM, Owens AW et al. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2510-2520.
35. Sanchez MM, Alagbe O, Felger JC et al. Activated p38 MAPK is associated with decreased CSF 5-HIAA and increased maternal rejection during infancy in rhesus monkeys. *Mol Psychiatry* 2007;12:895-897.
36. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S et al. The signal transducer and activator of transcription 1 α and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem* 2006;139:655-662.
37. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1-10.
38. Delgado PL, Price LH, Miller HL et al. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:865-874.
39. Capuron L, Neutrauer G, Musselman DL et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:906-914.
40. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7:468-473.
41. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C et al. Induction of IDO by bacille Calmette-Guerin is responsible for development of murine depressive-like behavior. *J Immunol* 2009;182:3202-3212.
42. Wichers MC, Koek GH, Robaey G et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005;10:538-544.
43. Borland LM, Michael AC. Voltammetric study of the control of striatal dopamine release by glutamate. *J Neurochem* 2004;91:220-229.
44. Wu HQ, Rassoulpour A, Schwarcz R. Kynurenine acid leads, dopamine follows: a new case of volume transmission in the brain? *J Neural Transm* 2007;114:33-41.
45. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr* 2008;13:501-510.
46. Ida T, Hara M, Nakamura Y et al. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neurosci Lett* 2008;432:232-236.
47. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev* 2006;86:1009-1031.
48. D'Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor- α signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci* 2009;29:2089-2102.

49. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:219-233.
50. Tying S, Gottlieb A, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
51. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11:680-684.
52. Johnson BA 3rd, Baban B, Mellor AL. Targeting the immunoregulatory indoleamine 2,3 dioxygenase pathway in immunotherapy. *Immunotherapy* 2009;1:645-661.
53. Boissier MC, Assier E, Falgarone G et al. Shifting the imbalance from Th1/Th2 to Th17/treg: the changing rheumatoid arthritis paradigm. *Joint Bone Spine* 2008;75:373-375.
54. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, et al. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008;223:87-113.
55. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:139-145.
56. Li N, Lee B, Liu RJ et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959-964.
57. Weichhart T, Costantino G, Poglitsch M et al. The TSC-mTOR signaling pathway regulates the innate inflammatory response. *Immunity* 2008;29:565-577.

Artículo sin conflicto de intereses

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

1. D
2. A
3. D
4. B
5. A
6. D
7. C
8. C
9. A
10. E
11. C
12. E
13. B
14. C
15. C
16. D