

00524
18



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

"INTERACCIONES ENTRE LA RESPUESTA DE ESTRES Y
LA PRODUCCION DE CITOCINAS".

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION**
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A ;
MAURICIO CABALLERO GALVAN



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

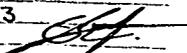
JURADO ASIGNADO

Presidente:	Prof. Saturnino de León Chapa
Vocal:	Prof. Fernando García Tamayo
Secretario:	Prof. Luis Ignacio Terrazas Valdés
1er. Suplente:	Prof. Marco Antonio Cerbón Cervantes
2do. Suplente:	Prof. Marco Velasco Velásquez

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo académico.

NOMBRE: Mauricio Caballero Galván

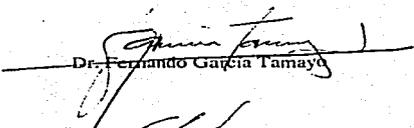
FECHA: 5-Nov-2003

FIRMA: 

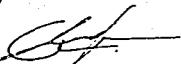
SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio de Biología Molecular (Inmunología)
Departamento de Biología
Facultad de Química, UNAM

Asesor del tema:


~~Dr. Fernando García Tamayo~~

Sustentante:


Mauricio Caballero Galván

B

Dedicatoria

A mis padres, que para mí lo son todo y me dieron todo;

A mis hermanos, a Javier que me bautizó con el nombre de "cacho" y que desde entonces, de ser mi hermano se convirtió en mi amigo; a Adriana que me enseñó a vivir bailando; a Ernesto que en lugar de amigo ahora es hermano;

A July con quien inicié una nueva familia, que ahora es lo más importante en mi vida;

A la familia Caballero;

A la familia Galván;

A todos mis amigos por su apoyo y comprensión;

Al Prof. Fernando García Tamayo, el Prof. Saturnino de León Chapa y el Prof. Luis Ignacio Terrazas Valdés, porque me asesoraron y guiaron durante la elaboración de éste proyecto; y

finalmente, a todos mis profesores y a la máxima casa de estudios, la UNAM, por enseñarme el camino del pensamiento.

Gracias

CONTENIDO

CAPÍTULO 1	INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2	ANTECEDENTES: INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, INMUNE Y ENDOCRINO.....	4
2.1.	Introducción.....	4
2.2.	El Sistema Nervioso.....	6
2.3.	Interacciones entre los Sistemas nervioso y endocrino.....	8
2.4.	Interacciones del Sistema Nervioso y el Sistema Inmune.....	11
2.5.	Influencia de neuropéptidos sobre el sistema inmune.....	12
2.6.	Interacciones entre los Sistemas Endocrino e Inmune.....	14
2.7.	El papel de las hormonas sexuales en el Sistema Inmune.....	17
2.8.	Liberación de neurotransmisores y hormonas por células del sistema inmune.....	19
2.9.	Producción de citocinas por las células del sistema neuroendocrino.....	20
2.10.	Citocinas que actúan en el sistema neuroendocrino.....	21
CAPÍTULO 3	GENERALIDADES SOBRE LAS CITOCINAS.....	22
3.1.	Definición.....	22
3.2.	Clasificación.....	22
3.3.	Células que las producen.....	25

3.4. Actividades biológicas.....	26
3.5. Receptores para citocinas.....	27
3.6. Mecanismos de inducción.....	28
3.7. Citocinas recombinantes.....	32
3.8. Citocinas y anti-citocinas como herramientas terapéuticas.....	32

CAPÍTULO 4 LAS REACCIONES INFLAMATORIAS.....36

4.1. Introducción.....	36
4.2. Definición.....	37
4.3. Clasificación.....	37
4.4. Factores o mediadores.....	38
4.5. Las citocinas pro- y anti- inflamatorias.....	39
4.6. El papel de los glucocorticoides.....	42
4.7. Mecanismos.....	44
4.8. Efectos de la inflamación.....	47

CAPÍTULO 5 EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES INFLAMATORIAS.....49

5.1. Generalidades sobre el tratamiento anti-inflamatorio.....	49
5.2. Los antihistamínicos.....	49
5.3. Los antagonistas de las cininas.....	51
5.4. El bloqueo de los productos del ácido araquidónico.....	53
5.5. Los anti-inflamatorios no esteroideos.....	54
5.6. Otros.....	55
5.7. El tratamiento anti-inflamatorio con anti-citocinas.....	56
5.8. Los inmunosupresores.....	57
5.9. Los anticuerpos.....	58

CAPÍTULO 6 LA RESPUESTA DE ESTRÉS.....60

6.1. Introducción.....60
6.2. Antecedentes.....60
6.3. Definición.....61
6.4. El síndrome general de adaptación.....61
6.5. Clasificación.....62
6.6. Características fisiológicas de la respuesta de estrés.....63
6.7. Vías aferentes.....64
6.8. Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y Médula Adrenal (MA).....65
6.9. Eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA).....68
6.10. Otras respuestas endocrinas.....71
6.11. Consecuencias de la respuesta de estrés.....75

CAPÍTULO 7 INTERACCIONES ESTRÉS-CITOCINAS.....78

7.1. Introducción.....78
7.2. El estrés como inmunosupresor.....80
7.3. El estrés inmunoadivador.....81
7.4. El control de los glucocorticoides sobre las funciones inmunes.....82
7.5. El receptor de glucocorticoides (GR).....83
7.6. Mecanismo de acción de los glucocorticoides.....83
7.7. Disturbios en el eje HHA y la enfermedad.....86
7.8. El Sistema Nervioso Autónomo como modulador de las citocinas.....87
7.9. El receptor adrenérgico.....88
7.10. Vías de señalización y aspectos moleculares de la acción de las catecolaminas.....90
7.11. Estrés, sustancia P y citocinas proinflamatorias.....92

f

7.12. Modelo de aborto por estrés.....	93
CAPÍTULO 8 RELACIONES CITOCINAS-ESTRÉS.....	95
8.1. Introducción.....	95
8.2. Penetración de las citocinas al hipotálamo y la glándula pituitaria.....	96
8.3. Efectos de algunas citocinas en el hipotálamo.....	98
8.4. Acciones de algunas citocinas directamente en la glándula pituitaria anterior.....	101
8.5. Mecanismo de acción de las citocinas sobre la liberación del CRF.....	102
8.6. Mecanismo de acción de las citocinas a nivel de la pituitaria.....	105
8.7. Circuito de regulación mutua entre el eje HHA y las células productoras de IL-1.....	106
8.8. Las citocinas como mensajeros aferentes en el condicionamiento conductual de la respuesta inmune.....	107
8.9. Cambios conductuales.....	108
CAPÍTULO 9 CONCLUSIONES.....	110
CAPÍTULO 10 RESUMEN.....	114
CAPÍTULO 11 BIBLIOGRAFÍA.....	116
CAPÍTULO 12 ABREVIATURAS.....	129

G

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

Después de las primeras publicaciones de Selye sobre la respuesta de estrés, fue evidente que existía una relación entre el aumento en la producción de hormonas por las glándulas adrenales y la disminución del tamaño del timo. En los años siguientes se fue acumulado una gran cantidad de información, bioquímica, clínica y experimental, acerca de las relaciones que existen entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Al final, se han encontrado los fundamentos de un complejo conjunto de interacciones bidireccionales que modulan, entre otras cosas, las actividades biológicas de las hormonas sexuales, el almacenamiento de la memoria y las respuestas inflamatorias mediadas por citocinas.

Actualmente ya no se puede entender o explicar la inmunidad sino se acepta que, a través de la respuesta de estrés, los sistemas nervioso y endocrino pueden incrementar y/o deprimir las principales funciones de los linfocitos y los macrófagos. Los mecanismos defensivos específicos que tienen los vertebrados se entienden, hoy en día, como el resultado del trabajo en conjunto de tres sistemas diferentes que actúan sinérgicamente. La respuesta inmune tendría consecuencias deletables sino fuera por la colaboración que recibe del sistema nervioso central y periférico y, además, de una gran cantidad de hormonas, algunas de las cuales son casi indispensables para la maduración de los linfocitos o para la selección negativa apoptótica de las estirpes autoreactivas. Al mismo tiempo, se puede añadir que no se puede imaginar el desarrollo normal del cerebro sin la participación de algunas citocinas.

Aunque se ha reunido una gran cantidad de ejemplos, quizás uno de los más demostrativos sea el caso de la histamina. Esta molécula se libera en exceso por las células cebadas de los pacientes alérgicos y es uno de los factores responsables de las reacciones inflamatorias que ellos manifiestan en respuesta al contacto con los alérgenos. Pero la histamina también es un neurotransmisor que se produce y actúa a nivel del cerebro. Por eso los medicamentos anti-histamínicos no solo reducen los síntomas de la alergia, sino también provocan somnolencia.

Abundan también las observaciones acerca de cómo se puede modificar la conducta de un individuo en el curso de las reacciones inflamatorias secundarias a las infecciones y, al mismo tiempo, resulta interesante encontrar que en el suero aumenta la concentración de las citocinas pro-inflamatorias en enfermos que tienen alteraciones graves de la personalidad, como es el caso de los esquizofrénicos y los autistas.

La acumulación de todos los resultados mencionados y de muchos otros ha conducido a la formación de especialidades nuevas, multidisciplinarias, que integran el trabajo de varios equipos de especialistas diferentes. Recientemente se ha observado la formación de un número creciente de grupos de trabajo, clínico y/o de investigación, que se reúnen para el estudio de los problemas que comprometen simultáneamente las funciones de los tres sistemas mencionados. Esta nueva especialidad ha sido denominada neuro-endocrino-inmunología. Sin embargo, no todo ha quedado allí. Otros grupos se han interesado por estudios más complejos y, con la colaboración de psiquiatras y psicólogos, han encontrado que la inmunidad también tiene interacciones con algo tan complejo y difícil de ubicar anatómicamente y bioquímicamente como es la mente. Con la expansión de los grupos multidisciplinarios iniciales que se mencionaron, hoy en día son cada vez más frecuentes los estudios psico-neuro-endocrino-inmunológicos. La frecuencia elevada del estrés psicológico ha influido notablemente para incrementar el número de los trabajos publicados sobre esta área.

Con el progreso de las industrias relacionadas con la conservación de la salud, estas nuevas especialidades se han ampliado más aún y han terminado por incluir la colaboración de farmacólogos y bioquímicos que han aportado numerosos estudios sobre la síntesis de nuevas moléculas que son análogos, antagonistas y/o agonistas de los mediadores convencionales de los tres sistemas. Actualmente no se pueden ignorar, por ejemplo, las consecuencias inmunológicas (sobre la producción de citocinas, principalmente) que tienen diversos fármacos ansiolíticos o anti-depresivos que se utilizan con demasiada frecuencia para controlar las situaciones de estrés. También ha sido objeto de numerosos estudios la influencia que tienen los cambios en la conducta de las madres gestantes sobre la producción

de hormonas por sus hijos, cuando éstos alcanzan la edad adulta y son retados por situaciones estresantes mediadas inmunológicamente.

Ante esta enorme cantidad de información que se ha reunido alrededor de las múltiples interacciones que existen entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune, resulta indudable la importancia que tienen los trabajos que intentan sistematizar y actualizar el conocimiento acumulado al respecto en los últimos años. Este trabajo de investigación bibliográfica pretende aportar algo significativo en ese sentido al revisar una parte de los trabajos publicados recientemente sobre las relaciones que se han observado entre las respuestas de estrés y las citocinas del sistema inmune.

CAPÍTULO 2 ANTECEDENTES: INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, INMUNE Y ENDOCRINO

2.1. Introducción. En las últimas décadas se han publicado numerosos trabajos con resultados que pueden aceptarse como evidencia de una interacción funcional entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino. Los tres sistemas comparten la capacidad para producir una serie de mediadores y sus respectivos receptores (1,2).

En el caso de la interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmune, por ejemplo durante la inflamación mediada por nervios (3), las fibras nerviosas, principalmente las de las neuronas que contienen sustancia P (SP) se acercan y se juntan físicamente a los mastocitos (4,5). Lo mismo puede observarse en el caso de la innervación de un órgano que es un requerimiento necesario para establecer ciertas reacciones inflamatorias provocadas experimentalmente (6). Trabajos como éstos han demostrado la importancia de las relaciones entre estos sistemas.

Además, en las células nerviosas se han encontrado algunos mediadores inflamatorios como citocinas, especialmente interleucina 6 (IL-6), la cual ha sido localizada dentro de nervios sensoriales y autonómicos. Se ha sugerido que estas moléculas son necesarias para la modulación de las respectivas respuestas entre los sistemas y, además, para mediar efectos pro- y anti-inflamatorios (7,8). De hecho, existe un control amigdalino e hipotalámico sobre el sistema inmune (a través de las respuestas neurovegetativas), pero la respuesta del sistema inmune influye a su vez sobre el hipotálamo y sobre la producción de hormonas por el sistema endocrino. Es decir, existe una comunicación bidireccional entre dichos sistemas.

La interacción entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino se puede estudiar desde diferentes niveles, los cuales pueden resumirse de la siguiente forma:

1) Los neurotransmisores y las hormonas producidos por los sistemas nervioso y endocrino, respectivamente, se unen a receptores específicos para ellos que se expresan en las células del sistema inmune. De este modo, las hormonas y los neurotransmisores pueden regular la actividad del sistema inmune.

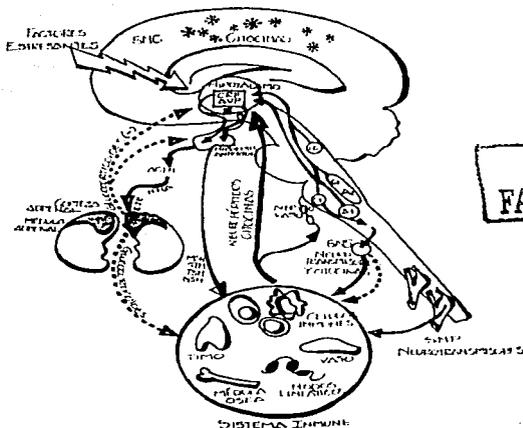
2) Algunos productos del sistema inmune, como por ejemplo las citocinas, pueden unirse a sus correspondientes receptores, expresados sobre las células de los sistemas nervioso y endocrino, y de este modo influyen sobre la producción de neurotransmisores y hormonas.

3) Las hormonas liberadas por el hipotálamo, así como los estímulos provenientes del sistema inmune, pueden actuar sobre los linfocitos favoreciendo la liberación de neuropéptidos, los cuales a su vez pueden modificar la actividad del sistema neuroendocrino; y

4) Algunas células del sistema nervioso producen citocinas o péptidos semejantes a los que producen los macrófagos y los linfocitos del sistema inmune, las que son capaces de modular la función de las células del sistema inmunitario (9).

Pero no solo el sistema nervioso modula al sistema inmune. Numerosas evidencias sugieren la existencia de varias formas de estresores como el ejercicio intenso que, a través del sistema endócrino, pueden cambiar las funciones del sistema inmune. Esto sucede mediante los cambios en la producción de algunas hormonas para las cuales existen receptores en la membrana de las células del sistema inmune. Se pueden mencionar algunas como la epinefrina (E), la norepinefrina (NE), la hormona del crecimiento (GH), la β -endorfina, la testosterona, los estrógenos y el cortisol. Los efectos de las hormonas antes mencionadas sobre el sistema inmune, así como la

presencia de receptores para ellas en las células de otros sistemas fuera de las glándulas endocrinas, más la cercanía y el contacto anatómico entre los sistemas nervioso y endocrino, han servido para revelar la existencia de vías de comunicación entre los tres sistemas (1).

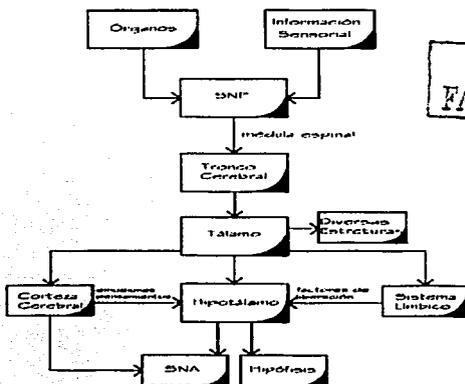


Esquema 2-1. Niveles de interacción entre los sistemas inmunológico, nervioso y endocrino. Modificación al diagrama de rutas de comunicación entre el cerebro y el sistema inmune (119).

2.2. El Sistema Nervioso. En general, las funciones de las diferentes estructuras cerebrales son las siguientes: a) Los procesos cognoscitivos e interpretativos en la corteza cerebral; b) Las funciones motoras y los movimientos físicos involucrados en el cerebelo; c) El reconocimiento del entorno a través de los órganos de los sentidos; d) los estados emocionales que dependen del sistema límbico; e) el control de la vida

vegetativa como son numerosas actividades sensoriales y motoras, incluyendo la respiración, la presión arterial, el equilibrio, el dolor, la vigilia y el sueño; f) las interacciones con los sistemas endocrino e inmune; y g) la memoria.

Las diferentes estructuras del cerebro que tienen asignadas las funciones anteriores, se comunican entre sí mediante descargas eléctricas, péptidos y otras sustancias que han sido llamados neurotransmisores. Ejemplos de ellos son la norepinefrina, serotonina, dopamina y opiáceos endógenos (encefalinas y endorfinas).

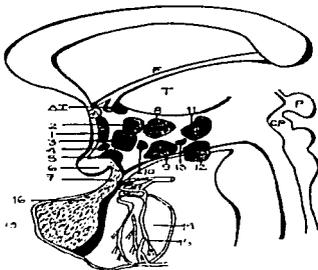


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Esquema 2-2. Vías aferentes y eferentes del Sistema Nervioso. SNP significa Sistema Nervioso Periférico y SNA, Sistema Nervioso Autónomo.

En esencia, la información sensorial y las señales que provienen de los órganos son llevadas al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) donde son procesadas, a través del Sistema Nervioso Somático, una parte del Sistema Nervioso Periférico. Estas señales son las vías aferentes, las cuales son primero transmitidas de los nervios

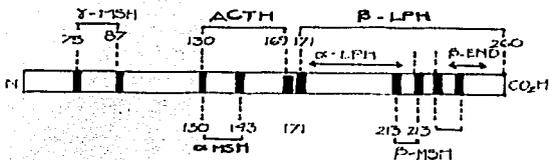
periféricos al tronco cerebral, luego estas señales pasan al tálamo que esta localizado en el centro del cerebro y que actúa como una estación dirigiendo las señales a las diversas estructuras del cerebro, donde procesa la información en pensamientos o emociones. Luego las fibras eferentes, que transportan los impulsos nerviosos a efectores, transmiten la respuesta del cerebro a los nervios periféricos motores o del sistema vegetativo (simpático y parasimpático), que estudiaremos con más detalle en el capítulo 6.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

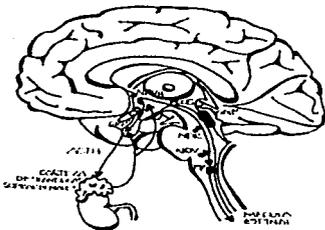
Esquema 2-3. Sección medial del hipotálamo, la hipófisis y el sistema porta hipotálamo-hipofisario. A1: agujero interventricular, F: fornix, T: tálamo, P: pineal, CP: comisura posterior, 1: área preóptica, 2: núcleo paraventricular, 3: n. anterior, 4: n. supraquiasmático, 5: n. supraóptico, 6: quiasma óptico, 7: tallo pituitario, 8: n. dorso medio, 9: n. ventromedio, 10: n. perifornical, 11: n. posterior, 12: n. gémini, 13: hipófisis, 14: hipófisis anterior, 15: vasos porta hipotálamo-hipofisis, 16: hipófisis posterior (Modificación de un dibujo en la referencia 12).

2.3. Interacciones entre los Sistemas nervioso y endocrino. Dentro del Sistema Endocrino, la glándula pituitaria o hipófisis y las glándulas adrenales son importantes receptores de las señales que provienen del hipotálamo. A su vez, las hormonas que producen estas dos glándulas influyen significativamente sobre las actividades de las células del sistema inmune.



Esquema 2-5. Sitios de algunas hormonas antes de las modificaciones postraduccionales en la proopiomelanocortina. En el centro se marcan los cortes enzimáticos para la liberación de ACTH.

La ACTH liberada por la hipófisis pasa a la circulación y llega hasta las glándulas adrenales. La ACTH estimula la corteza de las adrenales que, como respuesta, secretan corticosteroides. Independientemente de dicha secreción inducida, la corteza adrenal también secreta aldosterona la cual regula la concentración de electrolitos en plasma, los cuales a su vez retroalimentan la síntesis de la hormona. Por otra parte, la médula adrenal es innervada directamente por las fibras nerviosas simpáticas. Específicamente, el hipotálamo estimula los nervios espláncnicos, los cuales, a su vez, estimulan a las células cromafines de la médula adrenal para secretar catecolaminas directamente al torrente sanguíneo.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Esquema 2-6. Vías por las que se producen los efectores de la respuesta de estrés (114). De la corteza suprarrenal se producen glucocorticoides, mientras que en las células cromafines de la médula, las catecolaminas.

Las funciones de la glándula adrenal son centrales en el cuerpo para responder a los estímulos estresantes a través de la producción y liberación de las hormonas de estrés (catecolaminas y glucocorticoides) (3,10). Por un lado la médula adrenal actúa mayoritariamente en la respuesta al estrés de tipo agudo, ya que ésta se distingue por un aumento significativo en la producción de catecolaminas, mientras que la corteza adrenal domina durante los periodos de estrés crónico, en los cuales ocurre un aumento significativo en la producción de glucocorticosteroides.

2.4. Interacciones del Sistema Nervioso y el Sistema Inmune. Los nervios periféricos sirven para enviar mensajes que pueden estimular los órganos linfoides primarios y secundarios. Estas fibras nerviosas estimuladoras pueden ser noradrenérgicas, colinérgicas o peptidérgicas. La médula ósea parece recibir predominantemente estimulaciones noradrenérgicas. En cambio, el timo puede ser estimulado por los tres tipos de fibras. El bazo tiene una innervación fuertemente noradrenérgica, a pesar de que también se han encontrado en sus tejidos fibras colinérgicas y peptidérgicas. Los ganglios linfáticos reciben estimulaciones noradrenérgicas y peptidérgicas. La mayoría de las investigaciones en esta área se han enfocado en la innervación simpática, iniciada por el hipotálamo (13,14). La norepinefrina se une a los receptores α -adrenérgicos, la epinefrina a los receptores α y β -adrenérgicos y las encefalinas se unen a los receptores opioides.

Estas hormonas del sistema endocrino y los neurotransmisores del sistema nervioso tienen sus correspondientes receptores en la membrana de los linfocitos del sistema inmune. Los receptores adrenérgicos se han encontrado en los linfocitos y su número varía según la subpoblación de los mismos (15,16). Esto último podría explicar la gran cantidad de cambios en el tipo de respuesta de los linfocitos cuando se modifica la producción de las catecolaminas. En general, los agonistas de los receptores β -adrenérgicos deprimen la respuesta inmune, mientras que los antagonistas de estos receptores estimulan la respuesta inmune (16).

La epinefrina o adrenalina en su mayoría es secretada de la médula adrenal, mientras que la norepinefrina o noradrenalina es liberada de las terminales nerviosas simpáticas (1). La expresión de receptores β -adrenérgicos en células T y B, así como en los macrófagos y en los neutrófilos de numerosas especies dan las bases moleculares para que estas células puedan ser blanco de las catecolaminas (2). Dichos receptores están conectados intracelularmente con el sistema de la adenilato ciclasa, el cual genera AMPc como segundo mensajero (17). El estudio *in vitro* de la adrenalina en la actividad de las células NK y células mononucleares en humanos ha demostrado que dicha actividad es inhibida mediante la adición de inductores de AMPc, en una forma directa a células efectoras y células blanco (18).

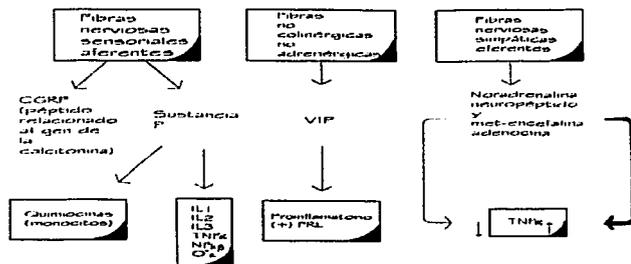
Las células NK contienen el mayor número de receptores β -adrenérgicos, mientras que los linfocitos T CD4+ tienen el menor número (19). La densidad de los receptores β -adrenérgicos en las células NK esta regulado por la intensidad del estímulo estresante y es por esto que las células NK presentan mayor respuesta al estímulo que otras subpoblaciones celulares (1,19).

La estimulación colinérgica del sistema inmune es menos pronunciada que la estimulación adrenérgica. Sin embargo, receptores colinérgicos han sido encontrados en células epiteliales de timo y de médula ósea. El efecto más común de la acetilcolina en el sistema inmune es la activación de la proliferación de células T, pero la acetilcolina puede también acelerar la síntesis de anticuerpos en células B.

2.5. Influencia de neuropéptidos sobre el sistema inmune. Diferentes neurotransmisores han mostrado modular la actividad del sistema inmune y la liberación de citocinas. Entre éstos se encuentran principalmente la sustancia P (SP), la somatostatina, los péptidos opioides endógenos, el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el factor de crecimiento de nervios (NGF).

La sustancia P puede estimular el sistema inmune y provocar la proliferación de las células T y la producción de inmunoglobulinas por las células B. Además, estimula la fagocitosis y la quimiotaxis de los leucocitos y, además, aumenta la producción de citocinas, prostaglandina E (PGE) y tromboxano B2. Varios estudios realizados en personas enfermas con artritis encontraron en la sinovial que la sustancia P provoca un aumento de quimiocinas, IL-1, IL-2, IL-8, TNF- α , NF- κ B y anión superóxido (9). Por otra parte, la somatostatina inhibe la proliferación de linfocitos T, inhibe la estimulación de células formadoras de colonias en la médula ósea e inhibe la producción de anticuerpos en las células B. El péptido vasoactivo intestinal (VIP), que puede ser liberado de terminales nerviosas y de células inmunes, modula la motilidad y adherencia de linfocitos y macrófagos, las funciones de las células fagocíticas, la proliferación de linfocitos, la producción de inmunoglobulinas y linfocinas, y la actividad de las células NK. Otro neuropéptido es el factor de crecimiento de nervios (NGF), que es secretado de las neuronas adrenérgicas del SNS que inervan la médula ósea, el timo, el vaso y los nodos linfáticos, influye en el desarrollo de linfocitos en estos órganos (20).

Se ha observado también que las fibras nerviosas simpáticas eferentes por acción de la noradrenalina, el neuropéptido Y, la met-enkefalina y la adenosina en altas dosis aumentan la producción de TNF- α y, a baja dosis, lo disminuyen (9). La β -endorfina y las encefalinas (met- y leu-) modulan la síntesis de interferón, incrementan la actividad de las células NK, promueven la proliferación de células B y estimulan la producción de hormonas tónicas. También se ha encontrado que la β -endorfina y las encefalinas inhiben la secreción de IL-6 y de que los análogos de la met-enkefalina estimulan la producción de IL-2 en células mononucleares *in vitro* encontrándose receptores para ellos en dichas células (21,22).



Esquema 2-7. Neurotransmisores y sus efectos sobre algunos de los principales mediadores de la inmunidad (9)

2.6. Interacciones entre los Sistemas Endocrino e Inmune. Diversas hormonas pueden causar cambios en las funciones del sistema inmune. Se puede mencionar como ejemplo la hormona del crecimiento (GH), la cual en circunstancias normales es secretada por la pituitaria anterior de manera pulsátil y cambia irregularmente sus niveles en plasma. La inyección intravenosa de GH produce neutrocitosis, pero no se observan cambios en la actividad de las células NK, la producción de citocinas o la función linfocitaria (1,23,24). Sin embargo, en combinación con la adrenalina es probable que sean responsables del reclutamiento de neutrófilos en sangre, durante el tiempo de estrés. Esta hormona también puede ser sintetizada por células epiteliales del timo y puede regular distintos parámetros involucrados en la migración y diferenciación de los timocitos. Aparentemente estos efectos están mediados por la secreción autocrina del factor-1 de crecimiento plasmático de acción insulínica (IGF-1) (9).

Otra hormona capaz de afectar al sistema inmune es la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), la cual es sintetizada en el hipotálamo y otros sitios. La GHRH es capaz de estimular la blastogénesis de linfocitos en sujetos sanos, pero

tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad NK, la quimiotaxis y migración de los leucocitos de sujetos normales (9).

Además, la hormona melanocito estimulante (MSH) inhibe la producción de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas (por ejemplo, IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), inhibe la síntesis de óxido nítrico y neopterin en macrófagos, inhibe la migración de neutrófilos y síntesis de prostaglandinas (PG) en fibroblastos e incrementa la producción de IL-10 en monocitos (9,25).

La melatonina (MEL) (26-28), una hormona producida y secretada por la glándula pineal cumple con diversas funciones como la protección intracelular ante el estrés oxidativo durante el envejecimiento y en las enfermedades neurodegenerativas. Evidencias experimentales indican que la MEL regula la respuesta inmune humoral y celular, así como los mecanismos de inmunidad innata, como lo demuestra la unión de la MEL a sus receptores nucleares en los linfocitos B, inhibiendo la expresión del gen de la 5-lipooxigenasa, enzima involucrada en la síntesis de leucotrienos; y la administración oral de melatonina que incrementa la proliferación de monocitos y células NK en la médula ósea y en el bazo (29,30). Otros experimentos, como la inhibición farmacológica de la síntesis de MEL, generada por la administración vespertina de antagonistas β -adrenérgicos, o inhibidores de serotonina, disminuyen la respuesta humoral primaria ante un estímulo antigénico (31,32).

La MEL participa en la respuesta inmune celular a través de sus receptores localizados en la membrana y en el núcleo de los monocitos y linfocitos (33-35). Esto conduce a la activación de los monocitos, la estimulación de su actividad citotóxica, la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno y la liberación de IL-1 e IL-12 (36,37). Por otro lado, en células mononucleares de sangre periférica humana, la unión de agonistas específicos a los receptores nucleares de MEL produce un aumento en la producción de IL-6 e IL-12 (38). También se ha demostrado que el efecto inmunoestimulante que ejerce la MEL sobre la respuesta humoral es revertido por antagonistas exógenos de los receptores opioides como la naltrexona, lo cual sugiere que la participación de esta

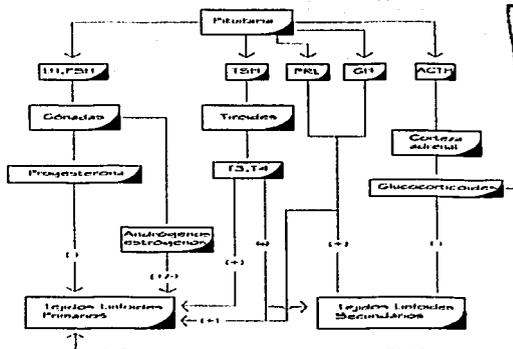
hormona en el sistema inmune está mediada por los péptidos opioides (39,40). Por todo esto, se ha propuesto el uso terapéutico de esta hormona en pacientes con cáncer, o su inhibición en el caso de enfermedades autoinmunes.

Por otra parte, la presencia de melatonina, en forma semejante a lo que ocurre en el SNC, contribuye a mantener las concentraciones fisiológicas de las encefalinas en el sistema inmune y se sugiere que los cambios fisiológicos en la concentración de esta hormona están vinculados en la síntesis *de novo* de los péptidos opioides derivados de la proencefalina A (PEA, un precursor de péptidos opioides muy potentes conocidos como dinorfina A y B) en las células del sistema inmune (41).

Se sabe que la ACTH cuando llega a la corteza adrenal induce la secreción de glucocorticoides. Se ha observado que al ocurrir un aumento en la producción de los glucocorticoides en seres humanos, el exceso de estas hormonas esteroides causa linfocitopenia, monocitopenia, eosinopenia y neutrofilia que alcanzan su máximo a las 4 horas después de ser administrados (42). La administración exógena de dosis elevadas de glucocorticoides puede inducir muerte celular en las células T y B inmaduras, mientras que las células T y B maduras y activadas son más resistentes (43). El aumento en la producción de los glucocorticoides probablemente no tiene efectos clínicos relevantes durante el estrés agudo. Sin embargo, ante un estímulo estresante o crónico, ocurren dos cosas. Por una parte estas hormonas alcanzan a ejercer su efecto linfólítico y provocan la muerte por apoptosis de una gran cantidad de linfocitos principalmente en el timo, mientras que por la otra, como un mecanismo de adaptación ocurre un decremento progresivo en la sensibilidad de los linfocitos a los glucocorticoides (1).

Además de las hormonas estudiadas, los opiáceos endógenos como la β -endorfina mantienen sus niveles extremadamente bajos (1 a $100 \times 10^{-12}M$) después de un estrés agudo. Su concentración plasmática solo aumenta en respuesta a un estímulo estresante prolongado (estrés crónico) (19,44). Los resultados de los efectos de la β -endorfina en las funciones de las células T y B son extremadamente variables. En base a estudios realizados en humanos, la β -endorfina inhibe la proliferación de las células T (45) pero

puede inhibir también la producción de anticuerpos (46). Incrementa la actividad de las células NK durante el estrés crónico (47). La hipótesis de que las β -endorfinas inmunomodulan el reclutamiento de las células NK en la sangre está basado en estudios en animales que muestran el aumento de la inmunidad natural o innata durante el estrés crónico (48). No obstante, una buena parte de la literatura insiste en que, por lo general, el estrés crónico tiene efectos negativos sobre la mayor parte de las actividades del sistema inmune (inmunidad específica) como sobre los mecanismos de la inmunidad natural o innata.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Esquema 2-8: Control de la función inmune mediante hormonas de la glándula pituitaria (20).

2.7. El efecto de las hormonas sexuales sobre el Sistema Inmune. Los esteroides sexuales como la testosterona influyen tanto en la respuesta celular como humoral del sistema inmune. Durante el estrés agudo se observan aumentados los niveles de testosterona en plasma en comparación con el estrés de tipo crónico. Así por ejemplo en las competiciones maratónicas se observan reducidos los niveles de testosterona en sangre,

posiblemente mediante la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina (1). La administración de dihidrotestosterona ha sido asociada con la reducción en la producción de IL-4, IL-5 e INF- γ en linfocitos *in vitro*, pero no causa efecto alguno en la producción de IL-2. (49). Se ha observado que la testosterona inhibe la producción de inmunoglobulinas IgM e IgG en células mononucleares plasmáticas, mientras que la producción de IL-6 en monocitos es significativamente reducida comparada con los controles (50).

Ensayos efectuados *in vitro* sobre monocitos, mediante la adición al cultivo de testosterona, provocaron la disminución de la producción de IL-6 e IL-1 β , mientras que con estrógenos se produjo un aumento del mRNA de TNF- α y de la liberación de IL-6, IL-1 β y TNF- α , por lo que cabría inferir que los estrógenos podrían ser pro-inflamatorios según su concentración. Otras acciones de los estrógenos incluyen aumento en la producción de inmunoglobulinas y autoanticuerpos, así como de IL-10 que aumentaría el fenómeno anterior, y aumento de la IL-4, IL-2 e INF- γ a partir de linfocitos T (9).

A concentraciones muy altas, *in vivo* (por ejemplo, 400 ng/mg de peso) los estrógenos inducen la involución del timo, reducen la producción de timocinas y causan una supresión en la producción y la maduración de los linfocitos T y B. En cambio, a concentraciones bajas, también *in vivo* los estrógenos son capaces de incrementar las funciones inmunes. De esta forma y a esas dosis, los estrógenos además de influir directamente en las células inmunocompetentes, incluyendo la inhibición de las células NK, pueden intervenir en la producción de citocinas proinflamatorias (1).

La administración de estríol ha sido asociada con el incremento en los niveles de TNF- α e IL-6 después de inducir el estrés con lipopolisacáridos (LPS). Los macrófagos tratados con estrógenos han mostrado una reducción de la producción de RNAm de IL-6 y por esta razón también la producción de IL-6 se observa disminuida. La exposición de 17 β -estradiol a macrófagos peritoneales de rata *in vitro*, ha mostrado un aumento en la producción de TNF- α , mientras que a concentraciones muy altas, disminuye la

producción de TNF- α . Por otro lado, los monocitos de mujeres con menopausia prematura, no estimulados, tienen aumentada la producción de TNF- α (una citocina pro-inflamatoria) y se ha observado que la administración de estrógenos normaliza los niveles de dicha citocina. No encontramos literatura sobre la influencia de los estrógenos en la producción de IL-1. Por otra parte, los efectos de la actividad física sobre la producción de estrógenos varían considerablemente según la edad, la fase reproductiva y el estado de energía en que se encuentre un organismo.

2.8. Liberación de neurotransmisores y hormonas por células del sistema inmune. Otro hallazgo interesante sobre las interacciones entre los tres sistemas ha sido la comprobación de que las células del sistema inmune sintetizan péptidos que son análogos a aquellos secretados por las células del sistema neuroendocrino y viceversa. De igual manera, algunos receptores para péptidos del sistema neuroendocrino han sido encontrados en células del sistema inmune y muchos receptores para las citocinas han sido encontrados en la membrana de las células neuroendocrinas (10).

Los linfocitos y los macrófagos sintetizan péptidos con secuencias de aminoácidos idénticas a ACTH y opiáceos endógenos, además de compartir la misma antigenicidad, los mismos pesos moleculares y actividades biológicas que los sintetizados en la hipófisis. Se ha observado que los linfocitos secretan un CRF que es estructuralmente similar al CRF producido por el hipotálamo, el cual tiene efectos en la producción de péptidos derivados de la POMC en el sistema neuroendocrino y en el inmune (51-55).

Las endorfinas y encefalinas han sido bien localizadas en diferentes regiones del cerebro y juegan un papel muy importante en la analgesia, bloqueando receptores asociados al dolor. Pero también se ha encontrado que los leucocitos llevan a cabo la síntesis de endorfinas y que tienen receptores tanto para las endorfinas como para las encefalinas (10,52). Los opiáceos endógenos tienen efectos mixtos en las actividades inmunes; pero generalmente tienden a ser estimuladores, como es evidenciado por el incremento que provocan en las funciones de las células NK y de los linfocitos T (10).

La prolactina (PRL), es otra hormona adenohipofisaria que puede ser producida por linfocitos de sangre periférica y en el bazo, así como por timocitos. Las células NK y los linfocitos de los órganos linfoides primarios y secundarios, expresan receptores para PRL. Se ha observado que la expresión de estos receptores aumenta luego de la estimulación *in vitro* con antígenos específicos. El aumento en la secreción de prolactina se ha asociado a la disminución que se puede observar en el número de células NK en pacientes con hiperprolactinemia y en mujeres embarazadas que tienen un aumento fisiológico de PRL. En ratones carentes de timo, los niveles de PRL son bajos, con niveles de hormona luteinizante (LH) altos. El trasplante de tejido tímico en estos animales provoca una disminución de LH y aumento de PRL a niveles normales, lo cual indica una interacción recíproca entre el timo e hipófisis (9).

Tabla 2-1. Principales hormonas sintetizadas y liberadas por células del sistema inmune.

CELULAS	HORMONAS
Timocitos	Oxitocina, vasopresina
Linfocitos T	Encefalina, TSH, hCG
Linfocitos	CRF, ACTH, β -endorfina, GH, PRL
Monocitos	ACTH, β -endorfina, SP, STS
Macrófagos	ACTH, β -endorfina
Leucocitos	VIP, somatostatina
Células del Bazo	ACTH, LH

2.9. Producción de citocinas o péptidos semejantes a las citocinas por células del sistema neuroendócrino. La síntesis de citocinas y la expresión de sus receptores en las células del tejido nervioso y endócrino ha sido demostrada claramente. Como ejemplo se puede mencionar la expresión del receptor de IL-1 en los islotes pancreáticos de Langerhans. En la adenohipófisis se ha observado que la IL-2 y la IL-6 podrían alterar la proliferación celular, así como la secreción de GH, PRL y de la ACTH. También, como veremos en el último capítulo, la IL-2 induce la secreción de CRF en las células hipotalámicas, con incremento en la liberación de óxido nítrico y otros estudios han demostrado que la IL-5, IL-7, IL-9 y TGF- β participan en la regulación de la diferenciación neuronal (3,9).

2.10. Citocinas que actúan en el sistema neuroendocrino. Al estudiar cómo las citocinas pueden actuar en el sistema neuroendocrino, diferentes trabajos han demostrado que la IL-1 puede estimular el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, encontrando que produce un aumento en los niveles plasmáticos de ACTH, vía hipotálamo, con liberación de CRF, por un mecanismo que involucraría la activación del metabolismo del ácido araquidónico y síntesis de prostaglandinas (9).

Se ha encontrado que las neuronas producen IL-1 y están anatómicamente en una posición favorable para modular negativamente la secreción de CRF por el hipotálamo. La IL-6 ha sido encontrada, en estudios histológicos dentro de los nervios sensoriales y autonómicos, de modo que se ha propuesto que ella puede estimular la inflamación en las áreas afectadas y que su presencia indica la conexión directa, que existe entre la estimulación neurogénica y la producción de citocinas. Además las citocinas podrían tener efecto en el crecimiento de los nervios, ya que se sabe que tienen importantes funciones regulatorias en su regeneración (3, 7, 8).

Por lo que respecta a la IL-2 producida en las células Th1, se ha encontrado que puede actuar a nivel hipotalámico para estimular la liberación de hormonas en la pituitaria anterior. Por lo tanto, se puede decir que la IL-2 estimula la liberación de la ACTH hipofisaria y también ha sido asociada con la estimulación de la producción de otros factores. También ha sido encontrado que otras citocinas pro- y anti-inflamatorias, como la IL-6, el TNF- α , INF- γ , están relacionadas con varias actividades neuroendocrinas como lo veremos mas adelante en el capítulo 8, al hablar de las relaciones entre la producción de citocinas y la respuesta de estrés (10).

3.1. **Definición.** Las citocinas son glucoproteínas solubles, de bajo peso molecular, es decir que raras veces tienen más de 8-25 Kd y han sido calificadas como "mensajeras" porque transmiten señales de una célula emisora a otra célula receptora, la cual posee receptores específicos para ellas. Por lo general, éstas señales tienen una acción autocrina o paracrina, salvo el caso de la IL-1, IL-6 y el TNF- α que pueden actuar a distancia debido a su facilidad para pasar al torrente sanguíneo y así llegar a las células de todos los tejidos del cuerpo, incluyendo las del sistema nervioso central.

Inicialmente se pensó que las citocinas eran solamente moléculas mensajeras que comunicaban entre sí a las distintas células del tejido sanguíneo, entre las cuales estaban los linfocitos. Sin embargo, actualmente se acepta que las citocinas son también moléculas efectoras, responsable de una parte de los efectos de la respuesta del sistema inmune y, además, de una parte de las manifestaciones de las respuestas inflamatorias. De una forma más amplia, se ha encontrado que regulan todos los procesos biológicos importantes, tales como el crecimiento celular, la activación celular, la inflamación, la inmunidad, la reparación tisular, la fibrosis y la morfogénesis.

3.2. **Clasificación.** Las citocinas pueden ser clasificadas de diversas maneras, según sus características moleculares, el tejido donde se producen o según sus principales actividades biológicas. Sin embargo cualquier clasificación resulta ambigua porque algunas de las citocinas más importantes tienen actividades pleiotrópicas compartidas, o sea que influyen sobre distintos tejidos y activan simultáneamente diferentes funciones, mientras que otras poseen características comunes aunque son estructuralmente diferentes. La lista completa de citocinas está constantemente siendo actualizada. Hasta este momento se pueden clasificar de la siguiente manera:

- I. Las Estimulantes de la hematopoyesis: La Eritropoyetina, los Factores estimulantes de colonias (CSF) que son usualmente nombrados por el tipo de colonias que forman cuando son mezcladas con células de la médula ósea, la IL-3, la IL-5, la IL-7 y otras interleucinas.
- II. Los Factores necrosantes de tumores (TNF): El TNF- α o Caquectina y el TNF- β o Linfotoxina.
- III. Los Interferones (INF): El INF- α , el INF- β y el INF- γ .
- IV. Los Factores de transformación del crecimiento (TGF): El TGF- β 1, el TGF- β 2, etc.
- V. Las Interleucinas (IL): Hasta ahora han sido identificadas 29 clases diferentes por el grupo de expertos que forman parte del Subcomité para la Nomenclatura de las Interleucinas, el cual está auspiciado por la Organización Mundial de Salud (WHO) y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) (56,57).
- VI. Las Quimiocinas: Forman un conjunto muy amplio de proteínas que tienen la propiedad de estimular la migración quimiotáctica de los leucocitos. Se conocen aproximadamente 200 quimiocinas diferentes.
- VII. Las Neurotrofinas: Las más importantes son el Factor neurotrópico derivado del cerebro (NF), Neurotrofinas (como NT3, NT4 y NT5) y el Factor de crecimiento de nervios (NGF) (58).

Varias citocinas, por ejemplo el TNF, el INF y la IL-1, tienen más de una forma, ya que son el producto de más de un gen. Se les ha dado un sufijo del alfabeto griego (α , β , γ) para reconocerlos uno de otro. A pesar de tener una alta homología estructural, pueden unirse a los mismos receptores y tener propiedades biológicas similares y/o idénticas (59).

Las citocinas también pueden dividirse según sus funciones pero de una manera diferente a la mencionada anteriormente. Esta otra clasificación de las citocinas las divide en:

- (a) Las citocinas que median la inmunidad natural inespecífica desencadenadas por agentes infecciosos a partir de los fagocitos mononucleares como el TNF, la IL-1, la IL-6 y las quimiocinas.
- (b) Las citocinas que regulan la activación, proliferación y diferenciación linfocitaria, que surgen en respuesta al reconocimiento de antígenos específicos por los linfocitos T como la IL-2, la IL-4 y el TGF- β .
- (c) Las citocinas que regulan la inflamación de origen inmunitario, que activan a células inflamatorias inespecíficas en respuesta a antígenos específicos por los linfocitos T como el INF- γ , las linfoquinas, la IL-10, la IL-5, la IL-12 y los factores de inhibición de la migración.
- (d) Las citocinas que retroalimentan la respuesta del sistema inmune porque estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos inmaduros o porque son citocinas que actúan como estimuladoras de la hematopoyesis. Estas citocinas son producidas por linfocitos estimulados y otras células como el Ligando de c-KIT, la IL-3, el GM-CSF, el M-CSF, el G-CSF, la IL-7 y otras citocinas estimuladoras de colonias (60).
- (e) Las citocinas que inducen la apoptosis como por ejemplo el TNF- α .
- (f) Las citocinas que estimulan el eje hipofisario-adrenal y provocan una respuesta de estrés como la IL-1 y la IL-6.
- (g) Las citocinas que estimulan las células del sistema nervioso central, que se encuentran aumentadas en el suero de pacientes con algunas enfermedades mentales y que pueden provocar desórdenes en la conducta cuando se administran como terapéutica, como por ejemplo la IL-2 en el cáncer.

Probablemente la muerte celular programada, el estrés y los cambios en la conducta pueden ser vistos como respuestas anormales en ciertas circunstancias, pero por lo general son respuestas fisiológicas y resultan de las estimulaciones que pueden inducir las citocinas cuando los cambios en el medio ambiente así lo requieren.

3.3. Células que las producen. Por lo general, como ya mencionamos al principio del capítulo, el efecto de las citocinas suele ser local, de aquí que tengan que ser sintetizadas por una gran diversidad de células del cuerpo que no necesariamente pertenecen al linaje hematopoyético, y gracias a esto, poder regular todos los mecanismos inmunes en los que participan. En la tabla siguiente se presenta un listado que contiene un aproximado de las principales citocinas que pueden producir algunas células relacionadas con la respuesta del sistema inmune.

Tabla 3-1. Células productoras de citocinas y citocinas producidas.

CÉLULAS	CITOCINAS
Linfocitos Th1	IL-1, IL-3, IL-8, IL-2, INF- γ , TNF- α y TNF- β
Linfocitos Th2	IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-21 y TNF- α
Linfocitos T citotóxicos CD8+	IL-16, IFN- γ e TNF- β
Células NK	IL-3, IFN- γ y TNF- α
Linfocitos B	IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 y TNF- α
Leucocitos PMN (neutrófilos)	IL-1, IL-6 e IL-12
Fagocitos mononucleares en general	TNF- α
Monocitos	IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α y TGF- β
Macrófagos	IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α y TGF- β
Células cebadas	IL-3, IL-4 (actúa de forma autocrina) e IL-6
Melanocitos	IL-8
Queratinocitos	IL-1, IL-6 e IL-8, IL-12
Fibroblastos y las células endoteliales	IL-1, IL-6, IL-8 e IL-15
Células epiteliales	IL-15
Células dendríticas	IL-1, IL-10, IL-12, IFN- α/β e TNF- α
Células del músculo liso	IL-1 e IL-6
Células de la hipófisis	IL-1 e IL-6
Células del estroma de la médula ósea	IL-6, IL-7 e IL-11
Las células del mesangio, Astrocitos del cerebro y Células del endometrio	IL-6
Células de la microglia del sistema nervioso	IL-1, IL-6, TNF y NT
Plaquetas	TGF- β
Células tumorales de algunas líneas cancerosas	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 y TNF- α
Células del cuerpo que han sido infectadas	INF- α e INF- β
Otras células que no pertenecen al sistema inmunitario	TNF- α

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.4. Actividades biológicas. El Comité Internacional que dictamina sobre la aceptación o no de las nuevas moléculas que son propuestas como citocinas, ha decidido recientemente que toda nueva citocina debe poseer al menos dos actividades biológicas diferentes para poder ser considerada como tal. Se puede entonces suponer que es muy grande la lista de las actividades biológicas que tienen las citocinas conocidas. Aunque casi todas ellas actúan sobre las células que circulan en la sangre y sobre el endotelio de los vasos sanguíneos, de todos modos en los últimos años se ha encontrado que prácticamente todas las células del cuerpo tienen receptores para alguna citocina. Algunos autores dicen, por ejemplo, que en las células del cerebro existen receptores para todas las citocinas conocidas. El espectro de sus actividades va desde la estimulación de las células para que se multipliquen y formen una clona hasta la inducción de los programas de muerte celular para que la célula entre en la apoptosis. En este amplio rango caben actividades como la de inhibir la multiplicación viral que tienen los interferones, suprimir la respuesta de los linfocitos como lo hacen la IL-10 o el TGF β o estimular la migración quimiotáctica de los glóbulos blancos a través de la matriz extracelular. Sin embargo, las principales funciones de las citocinas se pueden relacionar con (a) el crecimiento, la diferenciación y la inducción de la muerte de las células, (b) las reacciones inflamatorias y (c) la modulación de la respuesta del sistema inmunitario.

Se pueden mencionar, por ejemplo, las *interleucinas* que comunican a los leucocitos pero que también pueden enviar mensajes desde el sistema inmune hasta varias poblaciones de células del sistema neuroendócrino. Los *interferones*, que además de ser anti-virales también pueden retrasar el crecimiento celular o estimular a los fagocitos y a las células citotóxicas. Los *factores estimulantes de colonias* que estimulan la diferenciación y multiplicación de las células pluripotenciales de la médula ósea. Los *factores necrosantes de tumores* que pueden inducir la apoptosis de las células que son reconocidas por los linfocitos T citotóxicos y, además, aumentan la permeabilidad vascular, de modo que son factores muy importantes en las reacciones inflamatorias. Otra de las funciones de las citocinas de la familia de los TNF es bloquear la neoformación de vasos sanguíneos en los tumores, de allí su efecto anti-tumoral por el

que fueron reconocidas inicialmente. Los *factores que transforman el crecimiento* (TGF) suprimen la respuesta del sistema inmune e inhiben el crecimiento de varias poblaciones de células (células epiteliales y células inmunocompetentes). Las *quimiocinas* forman una familia de aproximadamente 200 moléculas diferentes. Todas ellas estimulan el desplazamiento de los fagocitos y los linfocitos. Finalmente, las *neurotrofinas* son necesarias para el crecimiento y la diferenciación de las neuronas.

3.5. Receptores para citocinas. Existen 5 superfamilias de receptores para citocinas (Tabla 3-2). Las células que expresan un receptor funcional para una citocina responderán a la presencia de dicha citocina. Los receptores para citocinas también pueden ser encontrados de forma soluble. Usualmente un receptor soluble para una citocina específica puede inhibir la actividad biológica de tal citocina porque impide la unión de la citocina a su receptor anclado en la membrana. Por ejemplo, los receptores solubles del TNF reducen significativamente su actividad biológica inhibiendo su unión a su receptor superficial específico. En algunos casos, la unión de una citocina a su receptor soluble pueden formar un complejo que aumenta la actividad biológica de tal citocina, es decir, sinergiza su actividad. Esta situación es vista por ejemplo, cuando la interleucina-6 se une a su receptor soluble formando un complejo activo biológicamente que incrementa la actividad de la interleucina-6 (59). Pero por lo general los receptores solubles se llaman "señuelos" y son inhibidores.

Tabla 3-2. Receptores para citocinas

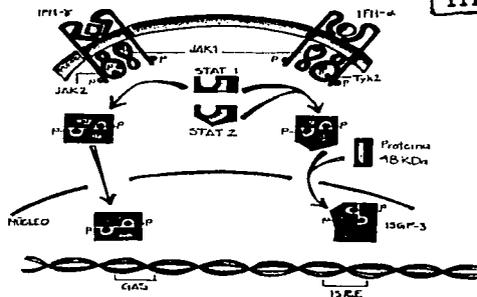
RECEPTORES	LIGANDOS
Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas	IL-1 α , IL-1 β , IL-16, M-CSF, c-Kit.
Receptores para citocinas clase I (para hematopoyetinas); tiene receptores α , β , γ .	18 tipos de citocinas, incluyendo IL-2, IL-4 y IL-12.
Receptores para citocinas clase II (para interferones); tiene receptores α y β .	INF- α , INF- β , INF- γ , IL-10.
Receptores para TNF	TNF- α , TNF- β , CD40 y Fas.
Receptores para quimiocinas (contienen 7 segmentos transmembranales y señalización vía proteínas G).	IL-8, RANTES, MIP-1 y otras.
Receptores para factores transformadores del crecimiento (TGF)	TGF- α y TGF- β

3.6. Mecanismos de inducción. La síntesis de las citocinas suele iniciarse al final de una serie de reacciones, que pueden ser estimuladas o reprimidas por varios mecanismos. La síntesis y la liberación de las citocinas dependen de una primera señal, inductora. Esta señal inductora puede ser interna o externa, por ejemplo las toxinas o antígenos microbianos, la presencia de células tumorales, los niveles elevados de complejos antígeno-anticuerpo, los cambios de concentración de algunas hormonas, algunos fármacos y en general, cualquier clase de daño tisular. Una vez producidas, algunas citocinas pueden estimular en forma de cascada e inducir la síntesis de nuevas citocinas en otras células, tal es el caso de la interleucina-1 que estimula la liberación de interleucina-2, interleucina-6 y TNF o pueden modular la expresión de receptores específicos para otras citocinas, en la superficie de sus respectivas células blanco. Sin embargo, casi todas pueden estimular las funciones celulares de una manera sinérgica, aditiva o antagónica.

La síntesis de las citocinas puede iniciarse por la activación de una vía de señalización, que puede ser inducida por citocinas o por antígenos. Cuando es inducida por citocinas, las proteínas Jak unidas a los dominios de los receptores, se fosforilan para activar posteriormente los factores de transcripción citoplásmicos STATs (*Signal Transducer and Activator of Transcription*, ver tabla 3-3) por medio de la fosforilación de una tirosina (Tyr701), la cual al interactuar con un dominio SH2 de otra proteína STAT permite su dimerización. Una vez el STAT dimerizado, se mueve al núcleo donde se une a un elemento regulador de transcripción del DNA (61,62) (esquema 3-1)

Tabla 3-3. Familia de factores de transcripción STAT y citocinas relacionadas (61).

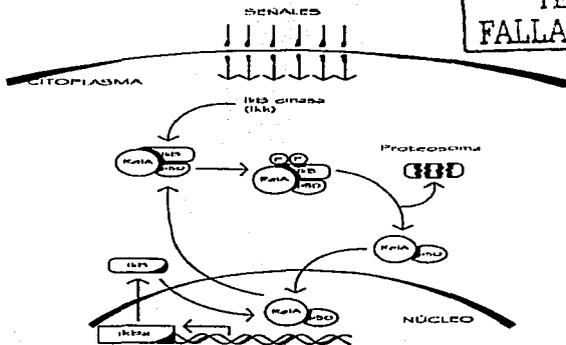
STAT	CITOCINAS
1 alfa, 1 beta	INF- γ
2	INF α/β (con STAT1)
3	IL-6, EGF, G-CSF, PRL
4	IL-12
5A, 5B	IL-2, IL-3, IL-5, IL-7, IL-15, GM-CSF, Tpo
6	IL-3, IL-4, IL-13



Esquema 3-1: Un modelo para la activación de la transcripción génica mediada por proteínas STAT por INF- α e INF- γ .

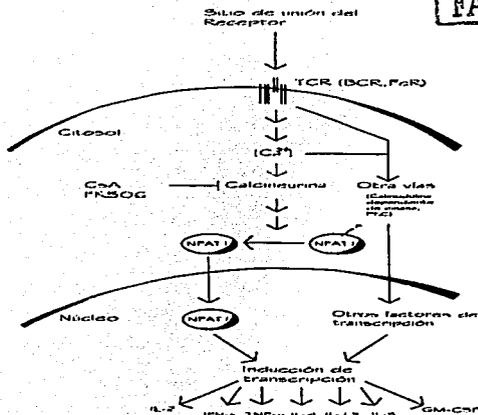
En cambio, cuando la síntesis de citocinas es inducida por antígenos la vía de señalización es llevada a cabo mediante factores de transcripción tipo NF- κ B y Rel/NF- κ B.

Algunos de los factores de transcripción se encuentran habitualmente inhibidos por factores que deben ser fosforilados para su activación e inducir la síntesis de citocinas (Esquema 3-2), como es el caso de los factores de transcripción Rel/NF- κ B, los cuales se pueden encontrar en forma de homodímeros o heterodímeros y unidos a proteínas inhibitoras I κ B. Casi todas las señales que guían a la activación de NF- κ B convergen en una cinasa llamada IKK. La activación de la cinasa IKK permite la fosforilación de dos serinas específicas del I κ B, la cual permite la separación del complejo I κ B-NF- κ B y así el NF- κ B libre puede entrar al núcleo y unirse a su sitio regulador de transcripción en el DNA (63).



Esquema 3-2. Mecanismo de transducción del factor de transcripción Rel/NF- κB.

En otros casos la activación de la vía de señalización se lleva a cabo mediante la estimulación de receptores acoplados a la movilización de calcio, como los receptores antigénicos en las células T y B (64), los receptores para el fragmento cristalizante de la IgE (FcεR) en los mastocitos y basófilos (65), los receptores para el fragmento cristalizante de la IgG (FcγR) en los macrófagos y células NK (66), y los receptores acoplados a proteínas G (67). Este es el caso del factor de transcripción NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells), el cual al desfosforilarse por la acción de la calcineurina, se activa y al llegar al núcleo se une al DNA en sitios específicos permitiendo la transcripción de citocinas en forma cooperativa como veremos a continuación en el esquema 3-3 (68).



Esquema 3-3. Mecanismo de activación de la vía de señalización del factor de transcripción NF-AT.

Las regiones de promotores y potenciadores de muchos genes de citocinas han sido estudiados con gran detalle. Consisten generalmente de conjuntos cercanos de sitios de unión para factores de transcripción, los cuales actúan cooperativamente para activar la transcripción. De esta forma cada factor de transcripción se une en su región genética formando en los promotores y potenciadores complejos que sirven frecuentemente como superficies reclutadoras de coactivadores, de componentes de la maquinaria basal transcripcional y del complejo enzimático de la polimerasa II. Estos grandes complejos transcripcionales son llamados potenciosomas.

Una vez que la estructura de la cromatina ha sido remodelada bajo el control de la expresión celular durante la diferenciación, regulada por combinaciones específicas de factores de transcripción, y los genes de las citocinas están disponibles para la

transcripción, las señales transmitidas extracelularmente por los receptores de membrana y las señales citoplásmicas de transducción, conducen a la transcripción. Los promotores y potenciadores de los genes de las citocinas pueden integrar las señales para generar un nivel específico de transcripción y esto parece ser logrado a través de las acciones combinadas de los diversos factores de transcripción (69).

3.7. Citocinas recombinantes. Los avances en la tecnología del DNA recombinante han permitido introducir algunas novedades en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas utilizando el recurso de administrarle a estos pacientes grandes cantidades de citocinas anti-proliferativas recombinantes. Ellas han sido particularmente útiles en el tratamiento del cáncer y en el control de las enfermedades inflamatorias crónicas. El cDNA de la IL-1 α , la IL-1 β , IL-1ra, IL-2, INF- β y el TNF- α ha sido expresado en varios sistemas, y actualmente las citocinas recombinantes más usadas son las producidas por *Escherichia coli*, que resultan ser activas, solubles y todas pueden ser purificadas por métodos bioquímicos convencionales. Otra de sus principales aplicaciones se encuentra en la investigación y un ejemplo de esto es el bloqueo de las actividades biológicas de la IL-1 por medio del antagonista (recombinante) del receptor de la IL-1 (IL-1Ra). Cuando esta molécula es inyectada en exceso en un conejo puede bloquear el 85% de la fiebre inducida por una inyección intravenosa de IL-1, lo cual ha mostrado que la actividad biológica del antagonista es de utilidad en la terapéutica como veremos más adelante (70,71).

3.8. Citocinas y anti-citocinas como herramientas terapéuticas. Las citocinas tienen un gran número de potenciales aplicaciones terapéuticas (tabla 3-4) como el tratamiento de varios estados inflamatorios. Algunas citocinas exógenas han sido empleadas en algunas situaciones como para tratar ciertas infecciones y cáncer, donde es deseado un mayor número de citocinas. En cambio, en otras situaciones es necesario bloquearlas como en las enfermedades autoinmunes o en el rechazo de un trasplante, donde los niveles de citocinas se encuentran demasiado elevados (59).

Tabla 3-4. Citocinas y anticitocinas usadas terapéuticamente (Modificación de una tabla de la referencia 59).

<i>CITOCINAS O ANTICITOCINAS</i>	<i>CONDICIÓN CLÍNICA TRATADA</i>
Citocinas	
Eritropoyetina	Anemia
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Granulocitopenia
Interferón- α	Hepatitis C, Leucemia mielógena crónica, Carcinoma de células renales, Melanoma metastásico, y otras
Interferón- β	Esclerosis múltiple
Interferón- γ	Enfermedad granulomatosa crónica, Sarcoma de Kaposi (SIDA)
Factor de Necrosis Tumoral- α	Cáncer avanzado
Interleucina-1	Cáncer metastásico
Interleucina-2. Linfocina que activa células asesinas naturales	Cáncer metastásico, SIDA
Anticitocinas	
Antagonista del receptor de interleucina-1	Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad inflamatoria de Bowel
Anticuerpos anti-Factor de Necrosis Tumoral	Artritis reumatoide
Receptores del Factor de Necrosis Tumoral	Rechazos de trasplantes

El más frecuente uso clínico de citocinas exógenas es la administración de factores de crecimiento hematopoyético a pacientes que son deficientes en uno o mas componentes de la médula ósea, por ejemplo pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia. Otro uso frecuente incluye el tratamiento de infecciones crónicas, como la hepatitis C, donde el interferón- α ha sido empleado (72), y en varias condiciones de cáncer tal como melanomas malignos y cáncer metastásico de pecho, donde han sido usados el TNF- α , la IL-1 y la IL-2 (73,74).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La IL-2 y algunos interferones producen una regresión tumoral significativa en cerca de 20% de los casos de melanomas y cáncer renal. Las citocinas también han sido usadas *in vitro* para estimular y desarrollar células *ex vivo*, que son capaces de matar células tumorales o controlar el crecimiento del tumor. Entre las células *ex vivo* involucradas se encuentran las células LAK, las células NK y un tipo de células T, que aparecen después de la incubación *in vitro* de las células linfoides periféricas con IL-2. En otros casos, como en el caso del TNF, se pueden utilizar anticuerpos anti-TNF para neutralizar sus efectos pro-inflamatorios y provocar mejorías en pacientes con artritis reumatoide.

Los interferones, particularmente el INF- α 2a y el INF- α 2b, son otras citocinas que han resultado muy importantes clínicamente por sus efectos anti-virales y anti-tumorales. Son citocinas particularmente efectivas como sustancias anti-proliferativas y por eso se les ha utilizado en el tratamiento de algunas neoplasias (71).

La IL-1 podría ser útil en el tratamiento del cáncer por diferentes razones: Puede activar células efectoras *in vivo*; puede inducir citocinas secundarias, que pudieran tener actividad antiproliferativa o inmunoestimuladora directa; tiene la capacidad de proteger y restaurar la médula ósea de la radiación o del daño inducido de la quimioterapia; y puede estimular la proliferación multipotencial de progenitores de médula ósea en presencia de otros factores estimuladores de colonias. Finalmente la IL-1 puede ser útil, ya que tiene propiedades antifélicas porque estimula la respuesta de los linfocitos del sistema inmune (71). Otras citocinas, como por ejemplo la IL-7, IL-3 e IL-5, son útiles por su efecto estimulante sobre la médula ósea y algunas de ellas se administran simultáneamente con los trasplantes de estos tejidos para asegurar la vitalidad del tejido injertado.

Por lo que respecta a la inhibición de citocinas, se sabe que varias enfermedades en estados específicos y en ciertas infecciones y sus secuelas, están asociados con una exagerada liberación de citocinas, las cuales pueden ser inhibidas administrando anticuerpos monoclonales o anticuerpos contra el receptor de dichas citocinas. Tal es el

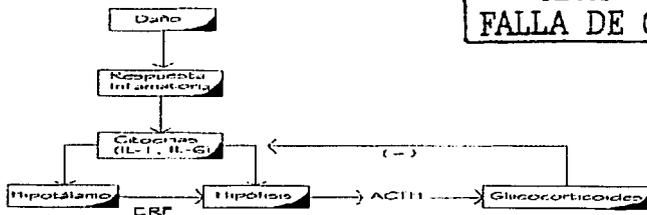
caso de los anticuerpos anti-TNF que se han propuesto como una alternativa terapéutica para los pacientes con artritis reumatoide o para evitar el desgaste de algunas enfermedades caquetizantes. También pueden usarse receptores solubles que inhiben la actividad de la citocina que se encuentra aumentada y antagonistas del receptor como naturalmente ocurre con el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) que se une al receptor de esta citocina bloqueando la señal intracelular (59,71,75).

No obstante, la neutralización de la actividad biológica de cualquier citocina implica un riesgo y, por esta razón el uso de los anticuerpos anti-citocinas ha provocado varios problemas. Desde un punto de vista experimental, el estudio de los animales que tienen *knockout* el gen de alguna citocina ha permitido estudiar los efectos que, a corto y largo plazo, pueden aparecer como una consecuencia de la neutralización de la actividad biológica de las citocinas más importantes. Por otro lado, el uso de animales a los cuales se les ha transfectado el gen de esas mismas citocinas ha permitido conocer los riesgos que implica el exceso en la producción de algunas de ellas. No se debe olvidar, además, que numerosos productos farmacéuticos que se utilizan por sus efectos anti-inflamatorios, como por ejemplo la indometacina, ejercen un bloqueo significativo en la síntesis de algunas citocinas pro-inflamatorias como IL-1. Este capítulo sobre la neutralización de las actividades biológicas de las citocinas será tratado más ampliamente más adelante, a propósito del tratamiento de las reacciones inflamatorias.

CAPÍTULO 4 LAS REACCIONES INFLAMATORIAS

4.1. **Introducción.** Los organismos sobreviven solamente en la medida que puedan mantener un equilibrio con su medio ambiente y este equilibrio u homeostasis se puede lograr, principalmente, a través de dos clases diferentes de respuestas. La respuesta de estrés, que trataremos en el capítulo 6 y las reacciones inflamatorias, que son mecanismos defensivos muy importantes, ya que son un denominador común para muchas respuestas tanto específicas como inespecíficas. En este último tipo de respuestas las citocinas llevan a cabo una función muy importante como inductores y moduladores.

La respuesta inflamatoria está estrechamente ligada con la respuesta de estrés. Un proceso inflamatorio puede convertirse en una señal estresante para el sistema neuroendocrino y, por otra parte, la respuesta de estrés tiene un efecto claramente anti-inflamatorio. Ambas respuestas son muy primitivas y están altamente conservadas en el tiempo y entre las especies (77,78). Esto quiere decir que los numerosos factores, sean físicos, químicos o biológicos, capaces de lesionar los tejidos desencadenan una respuesta inflamatoria liberando grandes cantidades de citocinas y esto a su vez podrá guiar a la activación de una respuesta de estrés. Pero la respuesta inflamatoria se encuentra auto-controlada y algunas de las citocinas pro-inflamatorias que se producen también tienen un efecto anti-inflamatorio, ya que estimulan la producción de los corticosteroides y catecolaminas, dos de las principales hormonas del estrés que son responsables de que se inicie una respuesta caracterizada por el control y/o la modulación de citocinas. Por otra parte, el control de dichas reacciones inflamatorias también se lleva a cabo por las proteínas de fase aguda, que elevan su producción una vez que inicia la inflamación (3) y por las citocinas anti-inflamatorias.



Esquema 4-1. Control de las reacciones inflamatorias.

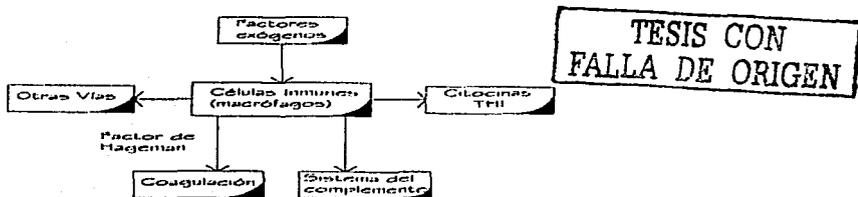
4.2. **Definición.** Inflamación es una respuesta vascular defensiva del cuerpo que se inicia después de un estímulo antigénico, a causa de una infección cuando los tejidos sufren daños y se necesita reparar las células que han muerto o que están dañadas. Depende de la liberación y/o activación de numerosos mediadores que generalmente actúan en una forma progresiva, como por ejemplo la liberación de IL-1, IL-6, TNF- α , etc. (79-83).

4.3. **Clasificación.** La respuesta inflamatoria se ha clasificado de varias formas. Algunos de los criterios se basan en el tiempo en que transcurre, como inflamación hiperaguda, aguda, subaguda y crónica. Otros criterios se basan en las principales manifestaciones, como la vasodilatación, la exudación o la proliferación. También pueden basarse en el grado del tejido dañado, si es superficial o profundo, o en el tipo de cuadro característico, si es específico o no específico. Además, los mecanismos inmunopatológicos como las reacciones de hipersensibilidad, la autoinmunidad, etc. pueden servir como criterios para estudiar la inflamación (83). Para efectos de esta monografía consideraremos que la respuesta inflamatoria puede ser aguda o crónica.

Esta diversidad de criterios nos muestra la gran complejidad que ha resultado el estudiar todos los eventos involucrados en la respuesta inflamatoria que, como anteriormente se mencionó, depende de la liberación y/o activación de una larga serie de factores, entre los cuales destacan por supuesto las citocinas, tanto pro- como anti-inflamatorias.

4.4. Factores o mediadores. Son moléculas difusibles y solubles que principalmente actúan localmente, en la zona infectada o en el tejido dañado. Estos mediadores moleculares pueden ser divididos en factores exógenos y endógenos. Es muy difícil separar su descripción porque generalmente actúan simultáneamente como se va a describir a continuación.

Los factores exógenos son por lo general productos bacterianos, como las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram-negativas, que estimulan a los receptores TLR (Toll-Like Receptor) de los macrófagos provocando la liberación de citocinas que tienen actividad pro-inflamatoria y aumentan la producción de CRF en el hipotálamo. Todas las sustancias liberadas dentro del cuerpo después de la interacción con las endotoxinas se conocen como factores endógenos. La estimulación de los macrófagos por los productos bacterianos exógenos prepara al organismo para liberar sus propios productos endógenos que lo van a ayudar a combatir la infección, al mismo tiempo que activa el sistema del complemento y el factor de Hageman, guiando a la activación de la coagulación y otras vías.



Esquema 4-2. Activación de algunas vías tras la estimulación de las células inmunes por factores exógenos.

Los factores endógenos pueden ser liberados en el sitio de inflamación por algunas células que contienen a estos mediadores como moléculas preformadas dentro de gránulos de almacenamiento (por ejemplo la histamina) u otros como en la producción

de metabolitos del ácido araquidónico, los cuales pueden prender rápidamente la maquinaria enzimática para sintetizar los mediadores cuando estos son requeridos.

Tabla 4-1. Funciones Fisiológicas de los principales mediadores de la inflamación.

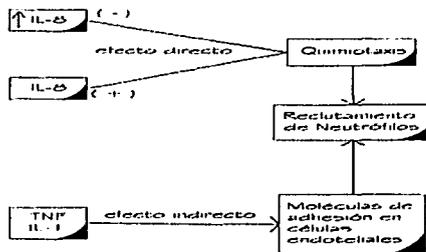
Función	Mediador
Vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular de microvasos sanguíneos.	Histamina, Serotonina, Bradicina, C3a, C5a, C4a, PGE ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , Prostacilinas, Factor Hageman activado, fragmentos cininógenos de alto peso molecular, fibrinógenos y proteínas catiónicas.
Vasoconstricción.	TXA ₂ , LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , C5a, péptidos N-formilados
Contracción de músculo liso.	C5a, Histamina, C3a, C4a, LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , TXA ₂ , Serotonina, PAF, bradicina.
Incremento del grosor de las células endoteliales.	IL-1, TNF- α , MCP, endotoxinas, LTB ₄
Degradación de los mastocitos y basófilos.	C5a, C3a, C4a
Proliferación de células madre.	IL-3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF
Reclutamiento en la médula ósea.	CSFs, IL-1
Adherencia/agregación.	iC3b, IgG, fibronectina, lectinas, selectinas, adhesinas
Quimiotaxis.	C5a, LTB ₄ , IL-8 y otras quimiocinas, PAF, histamina (de eosinófilos), 5-HETE, C567, laminina, péptidos N-formilados, fragmentos de colágeno, factor quimiotáctico derivado de linfocitos, fibrinógenos
Provocan liberación de los gránulos lisosomales.	C5a, IL-8, PAF, la mayoría de los quimioatrayentes.
Inhibidor de la actividad microbicida de los neutrófilos.	Histamina, LXA ₄ , LXB ₄
Producción de intermediarios reactivos del oxígeno.	C5a, IL-8, PAF, partículas fagocíticas, aumento de IFN- γ
Fagocitosis.	C3b, iC3b, IgG(porción Fc), fibronectina, IFN- γ , C4a, C2a, C4b
Agregación plaquetaria.	Prostaglandinas, TXA ₂ , PAF
Formación de granuloma.	IFN- γ , TNF- α , IL-1
Pirógenos.	IL-1, TNF- α , PGE-2, IL-6
Incremento a la sensibilidad al dolor.	PGE ₂ , bradicina
Solubilización de complejos inmunes circulantes.	C3b, CR1
Anafilatoxinas.	C3a, C4a, C5a, plasmina, calicreína, enzimas lisosomales y proteasas bacterianas.

4.5. Las citocinas pro- y anti- inflamatorias. Las citocinas han sido divididas dentro de dos categorías dependiendo de su perfil funcional de secreción en las células T: La respuesta de tipo 1 (Th1) que generalmente media las reacciones inmunes celulares

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(fagocitosis y citólisis) y tiene efectos pro-inflamatorios; y la respuesta de tipo 2 (Th2), la cual incrementa las reacciones inmunes mediadas por anticuerpos (84) y tiene efectos anti-inflamatorios. Los cambios en el balance Th1-Th2 por estrés han sido reportados (85).

Las principales citocinas pro-inflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ y GM-CSF o de tipo Th1, son producidas predominantemente por los linfocitos Th1 y por macrófagos activados, están envueltas en la regulación positiva de las reacciones de inflamación y como consecuencia, inducen estrés. Dentro de los cambios pro-inflamatorios provocados por estas citocinas se encuentra la activación de células inmunes, la alteración del metabolismo y la regulación de la temperatura. Algunos de sus efectos son directos, indirectos o ambos. Por ejemplo, el reclutamiento de neutrófilos a los sitios de inflamación es un proceso de varias etapas, que involucra la acción directa de la interleucina-8 como agente quimiotáctico y la acción indirecta de el TNF y la IL-1, las cuales inducen moléculas de adhesión en las células endoteliales (59).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esquema 4-3. El reclutamiento de neutrófilos es un proceso que involucra una etapa directa y una indirecta. Obsérvese el comportamiento ambiguo de la IL-8, cuando su concentración es muy alta disminuye la infiltración de neutrófilos.

En cambio, las citocinas anti-inflamatorias IL-6, IL-4, IL-13 y IL-10 pertenecen a las citocinas derivadas de células Th2 y están envueltas en la regulación negativa de las reacciones inflamatorias. Algunas de estas citocinas sirven para disminuir la función celular y la síntesis de otras citocinas. La IL-10 fue originalmente llamada factor inhibitorio de la síntesis de citocinas porque una de sus principales actividades biológicas es bloquear la producción de citocinas, como la IL-1 y el TNF- α por otras células T, libera de la membrana los receptores TNF y los vuelve solubles y hace que disminuyan los receptores TNF superficiales. Los receptores para las citocinas pueden ser los principales inhibidores de la respuesta inmune junto con algunas citocinas que pueden actuar tanto de forma pro-inflamatoria como de forma anti-inflamatoria (como la IL-6 y el TGF β). En algunos casos, el estado inflamatorio determina el papel que desempeña una citocina, como en el caso de la IL-8 (ver esquema 4-3) que sirve para reclutar neutrófilos. Sin embargo, cuando los niveles circulantes de dicha citocina son muy altos, actúa disminuyendo la infiltración de neutrófilos a los sitios de inflamación (59).

Tabla 4-2. Citocinas y sus funciones.

Citocinas Pro-inflamatorias	Pirógenos endógenos	IL-1, TNF-α e IL-6
	Estimulantes de la producción de proteínas de fase aguda	IL-1, IL-6, IL-11, IL-18, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , LIF, OSM y CNTF
	Quimiocinas tipo CXC	IL-8, PF-4, PBP, NAP-2 y β -TG
	Quimiocinas tipo CC	MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-2, MCP-3 y RANTES
	Quimiocinas tipo C	Linfotactina
	Estimulantes de citocinas pro-inflamatorias	IL-12
Citocinas Anti-inflamatorias	Inhibidores de la producción de citocinas pro-inflamatorias	IL-4, IL-6, IL-10, e IL-13

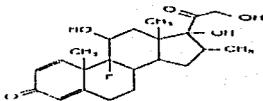
Como se puede apreciar, algunas interleucinas concretamente la IL-6, están colocadas en la tabla 2 como citocinas que pueden actuar tanto en favor como en contra de las reacciones inflamatorias. Es decir, pueden facilitar su aparición, pero también pueden contribuir a la activación de los mecanismos anti-inflamatorios. La duración de la respuesta inflamatoria o la naturaleza de los agentes que la inician va a ser dos factores

muy importantes para darle el sesgo definitivo a la actividad biológica (pro- o anti-inflamatoria) de algunas citocinas.

- 4.6. El papel de los glucocorticoides. Los glucocorticoides median la respuesta anti-inflamatoria después de la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) regulando negativamente la expresión de las citocinas pro-inflamatorias como la IL-1 y la IL-6. Estas dos interleucinas pueden estimular directamente el hipotálamo y la hipófisis aumentando la producción de glucocorticoides (ver el capítulo 8, sobre las relaciones Citocinas-Estrés). Más particularmente, han mostrado regular negativamente la transcripción de la IL-1 β por desestabilización de su RNAm (86,87) y la transcripción de la IL-1 α (88), mientras que regulan positivamente la expresión del IL-1 α y el IL-1 β (89). La forma en que regulan negativamente la producción de IL-6 no solo es directamente, sino a través de sus efectos en las citocinas que regulan la IL-6 (como la IL-1 y el TNF) y deprimiendo la actividad de los macrófagos que las producen. La inducción de las citocinas que regula la IL-6 es mediada vía el factor de transcripción conocido como NF- κ B y, además, por otros factores nucleares que también actúan durante la transcripción de los genes (90-92).

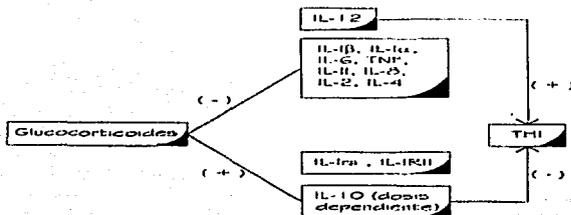
Los glucocorticoides también inhiben la expresión de IL-11, IL-8, IL-2 e IL-12. Se debe recordar que la IL-12 es muy importante en el control de la respuesta Th1-Th2, ya que tiene una clara actividad pro-Th1. La IL-10, es la citocina más importante durante la respuesta de tipo Th2 y tiene un efecto inhibitorio de la respuesta de citocinas tipo-Th1. Se ha reportado que los efectos de la IL-10 son dependientes de la dosis de glucocorticoides. A niveles bajos de glucocorticoides, la expresión de IL-10 se encuentra suprimida, mientras que a altas dosis su expresión se encuentra incrementada (93,94). La Dexametasona regula negativamente el mRNA de la IL-4 en los mastocitos y linfocitos, aunque su efecto en las células T es un tema de controversia y puede ser explicada al menos parcialmente considerando las dosis usadas experimentalmente. Por un lado la Dexametasona induce la expresión de IL-4 en los nódulos linfáticos y en el

vaso *in vitro* e *in vivo*. Pero se ha encontrado que los niveles elevados de la Dexametasona pueden regular negativamente la expresión de IL-4 (95).



Esquema 4-4. Dexametasona

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Esquema 4-5. Efecto de los glucocorticoides sobre la producción de citocinas.

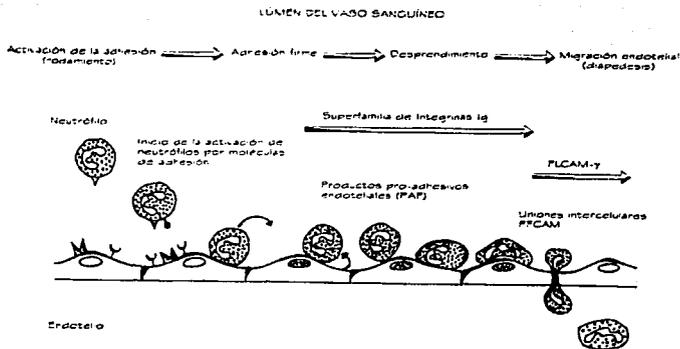
En suma, los glucocorticoides tienen una fuerte actividad anti-inflamatoria y anti-estresante, y modulan la respuesta del sistema inmune a nivel molecular, alterando tanto la expresión y la transcripción génica, como el traslado de las proteínas producidas. Influyen sobre las vías de señalización, los factores de transcripción, las señales de apoptosis y la producción de moléculas chaperonas. Sus principales efectos consisten en la inhibición de las funciones de las células inflamatorias, predominantemente de la producción de las citocinas inflamatorias, como la IL-1, la IL-6 y el TNF- α .

4.7. Mecanismos. Las reacciones inflamatorias se pueden iniciar como respuesta a diversas agresiones que proceden, ya sea del exterior o del interior del cuerpo. Generalmente provoca la activación de dos conjuntos de reacciones. Las primeras son las que conducen a aumentar la permeabilidad vascular y la extravasación de plasma y células a través de los vasos sanguíneos, y las segundas consisten de varios mecanismos de retroalimentación negativa, de los cuales los más importantes son la estimulación de las glándulas del sistema neuroendocrino, con la consiguiente liberación de hormonas que como mencionamos tienen una actividad biológica anti-inflamatoria como la producción de glucocorticoides, que aumenta cada vez que se inicia la inflamación.

Los principales eventos que suceden durante la respuesta inflamatoria incluyen:

- (a) *La vasodilatación*, por la cual se incrementa el abastecimiento de sangre en el área, provocando un enrojecimiento en el área dañada. Las células endoteliales se retraen parcialmente y son estimuladas aumentando la expresión de moléculas de adhesión;
- (b) *El incremento en la permeabilidad capilar* que se debe a la retracción de las células endoteliales y posiblemente también por el incremento en el transporte vesicular a través del endotelio. Esto permite que el agua, sales y moléculas de gran tamaño atraviesen el endotelio y así los anticuerpos, el complemento y moléculas de otros sistemas enzimáticos plasmáticos, como el fibrinógeno alcancen el sitio de inflamación, formando de esta forma el exudado. Este evento se puede expresar clínicamente por la formación de un edema;
- (c) *La infiltración celular*, donde inicialmente los neutrófilos circulantes se adhieren a las células endoteliales (marginación), luego migran activamente a través de los vasos (diapédesis), pasan al espacio intersticial del tejido dañado e interaccionan con las proteínas de la matriz extracelular. El movimiento de los neutrófilos del lumen vascular al área dañada es mediado por sustancias conocidas como factores quimiotácticos, los cuales se difunden desde el área del tejido dañado. Estos factores se unen a receptores en la superficie de los neutrófilos y activan un sistema de segundos mensajeros, incrementando el

calcio citosólico y cambios en el citoesqueleto envueltos en la motilidad. Así los neutrófilos, por movimientos azarosos pueden llegar hasta el sitio dañado. En esta etapa se pueden distinguir cambios en los perfiles biosintéticos, metabólicos y catabólicos de muchos órganos, la activación celular del sistema inmune y la activación de los sistemas enzimáticos sanguíneos; y



Esquema 4-6. Etapas de la infiltración celular de los fagocitos. Podemos observar desde la marginación del neutrófilo, el rodamiento, adhesión y emigración hacia el estímulo quimiotáctico por diapedesis.

- (d) *La reparación del tejido dañado y resolución del proceso inflamatorio (79)*, donde después de un episodio de inflamación, la estructura del tejido se restaura completamente. La fibrina, que es originada del fibrinógeno, actúa como un andamio en el cual los tejidos pueden ser subsecuentemente reparados y en los cuales nuevos capilares pueden ser construidos, un proceso conocido como angiogénesis. Finalmente los coágulos son removidos mediante el proceso de fibrinólisis, donde la plasmina rompe la fibrina. El tiempo por el cual un tejido se restaura es proporcional al daño en el tejido, muerte celular, capacidad de regeneración del tejido, destrucción del factor

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

nocivo y remoción de los fluidos y restos por un drenaje vascular local. Un evento que muchas veces acompaña a la reparación del tejido dañado, es el proceso de supuración, que es la formación de pus, una mezcla de neutrófilos, bacterias, restos celulares y a veces glóbulos lipídicos. Una vez que el pus comienza a acumularse en el tejido, comienza a rodearse por una membrana piogénica que consiste de capilares que brotan rápidamente, neutrófilos y ocasionalmente fibroblastos, este complejo que se forma se llama absceso. Otro evento que acompaña al proceso de resolución es la organización del tejido, que consiste en el reemplazo del tejido dañado por tejido granuloso (82,83).

Además de los eventos mencionados, un gran número de efectos distantes ocurren durante la inflamación. Estos incluyen la producción de proteínas de fase aguda en el hígado, como los componentes del complemento; el aumento de la temperatura corporal o fiebre que es causada por los pirógenos que actúan en el hipotálamo; y la estimulación de la inmunidad sistémica resulta en parte una consecuencia de la activación linfocitaria en los tejidos linfoides periféricos como los ganglios (83). Una buena parte de estas actividades biológicas depende de las citocinas.

Como ya mencionamos, cuando la respuesta inflamatoria tiene una duración corta se clasifica como "aguda" y se caracteriza principalmente por dolor, rubor y la formación de edema, el cual contiene neutrófilos que son esenciales para su diagnóstico histológico. Posteriormente, si el agente causante de la inflamación no es eliminado, entonces la respuesta se convierte en un proceso "crónico". Pequeñas cantidades de monocitos y linfocitos migran fuera de los capilares de forma similar a los neutrófilos, infiltran los tejidos, aumentan el daño tisular y liberan los productos biológicos que son responsables de la inflamación crónica (82).

En algunas enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, el proceso inflamatorio defensivo prolongado puede provocar una estimulación de las respuestas de alarma conocidas como "estrés". Esto se debe a que la reacción inflamatoria crónica

se acompaña de un aumento sostenido en la producción de algunas citocinas, principalmente IL-1 e IL-6, que pueden estimular la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. En general, todos los procesos inflamatorios crónicos pueden convertirse en factores estimulantes de una respuesta de estrés. En estos casos aumentan de una manera prolongada tanto la producción de citocinas pro-inflamatorias como la de los glucocorticoides anti-inflamatorios. La pérdida del equilibrio u homeostásis entre estas dos respuestas, principalmente cuando son crónicas, puede influir en la aparición de algunos síndromes depresivos como el comportamiento melancólico. Por otra parte, en los casos de lesiones o estimulaciones agudas, la respuesta de estrés que generalmente significa tan solo una señal de alarma, casi nunca es responsable de la aparición de efectos adversos (96,97).

Entre los agentes etiológicos mas importantes que provocan una respuesta inflamatoria crónica, figuran los que pueden evadir las defensas del huésped y persistir en el tejido por periodos prolongados, como *Mycobacterium tuberculosis* que es el microorganismo más característico de este tipo de eventos. En otros casos, el factor responsable de la respuesta inflamatoria crónica es el material irritante externo que no puede ser removido enzimáticamente o fagocitado, como es el caso de los depósitos de cristales de ácido úrico (gota) o de colesterol (arteriosclerosis) o un componente de un tejido normal como sucede en las enfermedades autoinmunes, o causas desconocidas como en la enfermedad de Crohn del intestino.

- 4.8. Efectos de la inflamación. Tanto la salida de fluidos de los vasos sanguíneos como los exudados celulares que caracterizan la reacción inflamatoria tienen efectos benéficos para el organismo. La reacción inflamatoria implica la destrucción del daño causado por el agente infeccioso y su eliminación del sitio de inflamación; la limitación del esparcimiento de los factores dañinos; la dilución de toxinas; el transporte de fármacos al sitio de donde la bacteria se esta multiplicando; la formación de fibrina para que los microorganismos queden atrapados y no se expanda la infección; facilitar la fagocitosis; la entrada de nutrimentos esenciales y oxígeno; el estímulo de la respuesta inmune

específica; así como la facilitación para que los neutrófilos y macrófagos descarguen sus enzimas lisosomales.

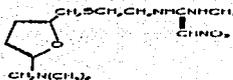
Sin embargo, conviene tener presente que la liberación de enzimas lisosomales puede causar efectos dañinos como la digestión de tejidos normales por las colagenasas y proteasas. El tejido engrosado por la inflamación puede causar daños como la infección en niños provocada por *Haemophilus influenzae*, donde al estar la epiglotis tan hinchada obstruye la entrada de aire a los pulmones. Una situación similar se puede observar en las reacciones de hipersensibilidad desencadenadas por alérgenos y en el curso de numerosas enfermedades autoinmunes como por ejemplo las que conducen a la formación de complejos antígeno-anticuerpo solubles que se depositan en los glomérulos renales y provocan una glomerulonefritis (82,83).

CAPÍTULO 5 EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES INFLAMATORIAS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

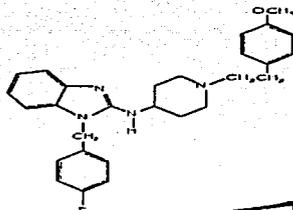
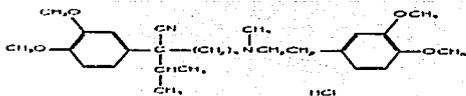
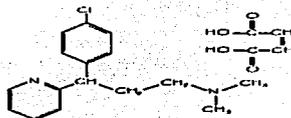
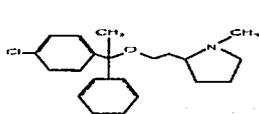
5.1. Generalidades sobre el tratamiento anti-inflamatorio. Por la importancia que tienen algunos productos del sistema inmune (como las citocinas y la histamina) en el curso de las reacciones inflamatorias, en los últimos años se han generado una serie de compuestos que pueden influir sobre esta clase de actividades biológicas. Así por ejemplo, se han propuesto una serie de esquemas terapéuticos anti-citocinas y se utilizan una amplia variedad de sustancias anti-histamínicas. Por razones obvias, casi todos estos ensayos terapéuticos anti-inflamatorios afectan simultáneamente y en grados variables las funciones de los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Por esta razón en el presente capítulo se va a presentar un panorama general del tratamiento anti-inflamatorio y, en seguida, se hará énfasis en los aspectos concernientes al bloqueo de las actividades biológicas de las citocinas y al impacto que esto tiene sobre la respuesta de estrés.

5.2. Los antihistamínicos. Dentro de los fármacos anti-inflamatorios más utilizados se encuentran los antagonistas que actúan de modo selectivo en los tres tipos de receptores histamínicos. Los antagonistas específicos de receptores H2 como la cimetidina y la ranitidina, se usan ampliamente en el tratamiento de úlceras pépticas, mientras que los antagonistas de receptores H1 inhiben casi todas las respuestas del músculo liso en presencia de la histamina; inhiben sus efectos vasoconstrictores, generan mayor permeabilidad capilar y forman edema y pápula.

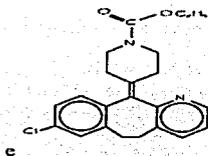


Esquema 5-1. Cimetidina y ranitidina.

Una diferencia notable entre las generaciones de antagonistas de receptores de H1, es que los antagonistas de primera generación como el Fumarato de clemastina o el Maleato de clorfeniramina actúan estimulando o deprimiendo al sistema nervioso central y tienen efectos anticolinérgicos que son mediados por receptores muscarínicos. En cambio los antagonistas de segunda generación como la terfenadina, astemizol y loratadina no son sedantes y no generan efecto alguno en los receptores muscarínicos. La sedación a veces constituye el efecto indeseable que surge con mayor frecuencia con los antagonistas H1 de primera generación y puede ser disminuido si se administra el fármaco junto con alimentos. Otros efectos adversos incluyen anorexia, náusea, vómito, molestias epigástricas y estreñimiento o diarrea.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esquema 5-2. a. Fumarato de Clemastina, b. Maleato de Clorfeniramina, c. Terfenadina, d. Astemizol y e. Loratadina.

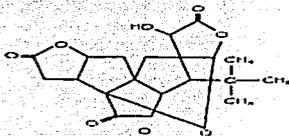
Los estudios habituales con animales y la experiencia con seres humanos no sugieren carcinogenicidad en este tipo de fármacos y el principal uso de estos antagonistas es para el tratamiento sintomático de la hipersensibilidad inmediata. Además, las propiedades de algunos fármacos de esta serie en el sistema nervioso central, se han aprovechado en terapéutica para suprimir la cinetosis o para lograr sedación. En la actualidad, los agonistas y antagonistas del receptor H₃ pueden obtenerse solo con fines experimentales. Los receptores H₃ quizá tengan acciones mínimas en situaciones normales "basales", pero pueden inhibir la liberación de noradrenalina durante situaciones de estrés como la isquemia.

5.3. Los antagonistas de las cininas. Otros fármacos anti-inflamatorios de interés son los antagonistas de la bradicinina, por su intervención en fenómenos como el dolor, inflamación y enfermedades inflamatorias crónicas. Los inhibidores endógenos de las calicreínas (proteínas plasmáticas) incluyen aprotinina, el inhibidor de la esterasa C1 y de la α 2-macroglobulina. Se han obtenido inhibidores peptídicos de la calicreína como posibles compuestos terapéuticos, pero se ha hecho un progreso mejor en la síntesis de antagonistas selectivos de las cininas.

Hasta la fecha, casi todas las investigaciones se han efectuado en modelos animales y hay escasa o nula experiencia en seres humanos. Los efectos adversos en aparato cardiovascular y en otros sitios pueden limitar su utilidad. En algunos estudios se han observado beneficios en inflamación y dolor, entre otros. Los descubrimientos recientes de identidad de los receptores de cinina B1 y B2 y la intervención de los metabolitos de la cinina como mediadores potentes de la inflamación y el dolor han constituido información importante.

5.4. El bloqueo de los productos del ácido araquidónico. Por otro lado, se han descrito compuestos que antagonizan de manera selectiva las respuestas a TXA2 y a los endoperóxidos (98). Algunos de ellos son análogos de eicosanoides con un anillo bicicloheptano (99) u otras estructuras anulares y cadenas laterales (100). Los fármacos en cuestión inhiben la agregación plaquetaria estimulada por colágena, ácido araquidónico y PGH2 in vitro e in vivo. Bloquean también la constricción bronquial y la dilatación vascular inducida por el ácido araquidónico y análogos que remedan TXA2. También están en fase de estudio los antagonistas selectivos de subtipos de receptores EP y antagonistas activos de leucotrieno D4 ingeribles, los cuales producen broncoconstricción y disminuyen las dosis necesarias de agonistas β 2-adrenérgicos (101).

El factor activador de plaquetas (PAF) es elaborado por leucocitos y por células cebadas y posee efectos pro-inflamatorios.

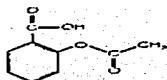


Esquema 5-5. Glinkgolido.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Entre los antagonistas del PAF están los análogos del PAF, con modificaciones en la posición número 3 del esqueleto de glicerol y diversos productos naturales como el *ginkgolido B*.

5.5. Los anti-inflamatorios no esteroideos. Los anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) incluyen muy diversos compuestos que casi no tienen relación química, pero comparten actividad terapéutica y efectos colaterales. Los salicilatos como la aspirina acetilan una serina homóloga en la posición 516 de la ciclooxigenasa de modo irreversible, también a dosis altas estimulan la secreción de esteroides por la corteza suprarrenal debido a un efecto en el hipotálamo y por incremento transitorio de las concentraciones plasmáticas de corticosteroides suprarrenales libres por desplazamiento desde las proteínas plasmáticas. La intoxicación crónica y leve con salicilatos recibe el nombre de salicilismo.

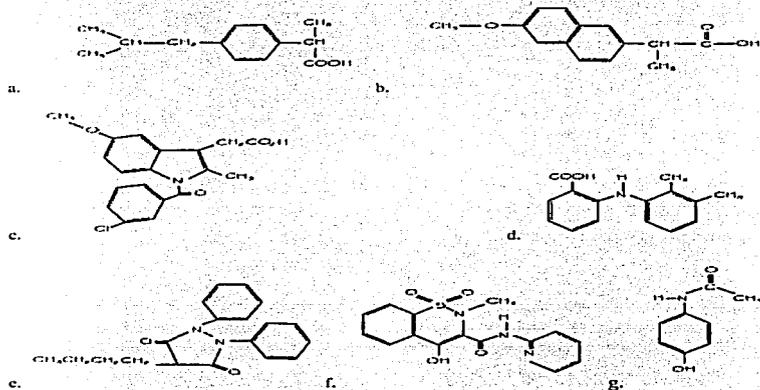


Esquema 5-6. Ácido acetilsalicílico y ácido salicílico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otras clases de ácidos orgánicos, como los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, etc.), derivados del ácido acético (como la indometacina y otros), los fenamatos (como ácidos meferámicos), derivados de la pirazolona (como la fenilbutazona) y ácidos enólicos (como el piroxicam), compiten con el ácido araquidónico por el sitio activo de la ciclooxigenasa, y como esta enzima se encarga de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, entonces estos fármacos son capaces de reducir los efectos inflamatorios de las prostaglandinas y los efectos vasoconstrictor y agregante plaquetario del tromboxano. También se ha encontrado que los NSAID pueden inhibir la expresión o actividad de algunas moléculas de adherencia. El acetaminofen es un anti-inflamatorio muy débil, pero eficaz, es también antipirético y analgésico, que suele ser bien tolerado, pero a veces surgen efectos adversos como

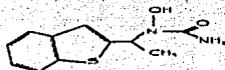
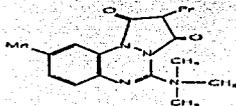
erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. Se piensa que la inhibición de COX-2 media parcialmente las acciones antipiréticas, analgésicas y anti-inflamatorias de los NSAID, pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales como úlceras gástricas.



Esquema 5-7. a. Ibuprofeno, b. naproxeno, c. indometacina, d. ácido meferámico, e. fenilbutazona, f. piroxicam, g. acetaminofen.

5.6. Otros. Otros fármacos anti-inflamatorios son las sales de oro, que aunque no tienen un mecanismo de acción bien conocido, se usan como fármacos anti-inflamatorios de segunda elección para tratar pacientes con formas crónicas y progresivas de artritis reumatoide. Sus efectos tóxicos más frecuentes se manifiestan en la piel y mucosas (como la inducción de úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia), casi siempre suceden en la boca. Diversos anti-inflamatorios se hallan en fase de síntesis o estudio clínico y dos de los fármacos en cuestión son la apazona y la nimesulida. Además de las sales de oro, también encontramos a los inhibidores de 5-

lipooxigenasa, que bloquean la formación de leucotrienos o antagonistas de receptores de cisteinil leucotrieno. Estos incluyen fármacos como la docebedona, zileuton, etc. (102). Los leucotrienos son moléculas que tienen un potente efecto pro-inflamatorio, de modo que su bloqueo se traduce en una reducción de la respuesta inflamatoria.



Esquema 5-8. Apazona y zileuton.

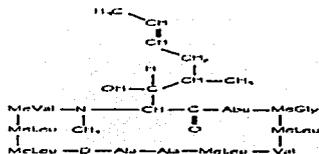
5.7. El tratamiento anti-inflamatorio con anti-citocinas. De todos los mediadores de la respuesta inflamatoria, probablemente las citocinas resulten las más importantes. Por esa razón las medidas terapéuticas que tratan de bloquear sus efectos o inhibir su producción han sido las más estudiadas en los últimos años. Las citocinas comparten con los autacoides su participación en la inflamación y en la función reguladora local, un ejemplo de esto es la acción pirogénica de la IL-1 mediada por la formación de prostaglandinas. Dentro de las citocinas que se han usado para tratar enfermedades inflamatorias se encuentran algunos agonistas como el antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1ra), el receptor soluble de IL-1 (sIL-1r), así como anticuerpos monoclonales anti-TNF- α y anti-receptor soluble del TNF (sTNFr), que bloquean tanto la respuesta aguda como crónica, en modelos animales con enfermedades inflamatorias y pueden ser utilizados como agentes anti-inflamatorios en enfermedades como sepsis y artritis reumatoide.

De la misma forma, también se ha intentado inhibir la inflamación con el uso de citocinas anti-inflamatorias (como el TGF- β 1, que también actúa como inmunosupresor), pueden usarse como agentes contra las respuestas inflamatorias observadas en las sepsis, artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria de Bowel, la psoriasis, enfermedades autoinmunes mediadas por células T como la diabetes tipo I. Además se ha observado la actividad protectora de la IL-10 (que posee efectos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

inhibidores en los monocitos como la disminución de síntesis de citocinas y de prostaglandina E2) en ratón con shock inducido por endotoxinas (103).

5.8. Los inmunosupresores. Los agentes inmunosupresores al parecer ejercen sus efectos al inhibir la síntesis y los efectos biológicos de las citocinas o ambas funciones. Por ejemplo la ciclosporina atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento β (TGF- β), que es un inhibidor potente de la proliferación de células T estimuladas por IL-2, y la generación de linfocitos T citotóxicos con especificidad a antígenos. Es decir, se trata de una desviación de la respuesta de citocinas inflamatorias hacia una respuesta de tipo Th2, las cuales son predominantemente anti-inflamatorias. En líneas generales, la terapéutica inmunológica de las reacciones inflamatorias crónicas está dirigida a lograr un apagamiento de las respuestas de tipo Th1 y un desvío de la respuesta hacia Th2.

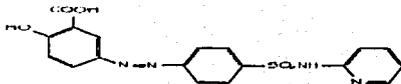


Esquema 5-9. Ciclosporina

Otros inmunosupresores como los glucocorticoides, la sulfasalazina y quizá el metotrexato están en fase de convertirse en agentes terapéuticos para combatir los efectos de la inflamación sinovial de sujetos con formas "agresivas" de artritis reumatoide. Los glucocorticoides o corticosteroides suprarrenales, como ya fue mencionado, ejercen sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores porque también inhiben la síntesis y la acción de diversas citocinas pro-inflamatorias. Los glucocorticoides, junto con las catecolaminas, son los principales mediadores de las respuestas de estrés. Estudios recientes sugieren que los corticosteroides pueden inhibir

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la proliferación de células T, la inmunidad que depende de dichas células y la expresión de genes que codifican las citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, INF- α y TNF- α) (104-108). Se ha demostrado que muchos genes que codifican citocinas, como la IL-6, tienen un elemento de respuesta a glucocorticoides en la secuencia 5' reguladora que es el "objetivo" del complejo formado por la unión del corticosteroide y su proteína receptora intracelular (109). La unión del complejo al elemento de respuesta del glucocorticoide bloquea la transcripción del gen de IL-2 y también el de la IL-6 (107). Los corticosteroides se utilizan en el tratamiento de las reacciones alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y principalmente, evitar el rechazo del trasplante en combinación con otros inmunosupresores. Entre los efectos adversos de los glucocorticoides se incluyen el mayor peligro de infecciones, retención de líquidos, edemas, úlceras, hiperglucemia y osteoporosis.



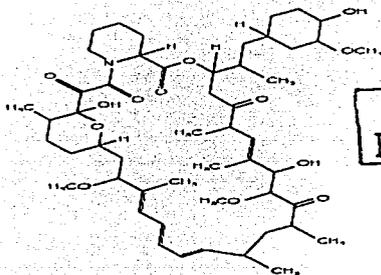
Esquema 5-10. Sulfasalazina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

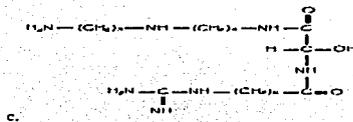
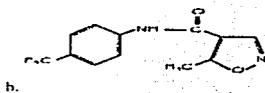
5.9. Los anticuerpos. Los anticuerpos específicos constituyen una estrategia terapéutica anti-inflamatoria atrayente porque permiten la disminución rápida del número de células linfoides, así como la supresión de la función de poblaciones de linfocitos específicos. Un avance importante en la preparación de los anticuerpos específicos ha sido el uso de la tecnología de hibridoma. Las células de éste se forman por la fusión de células murinas productoras de anticuerpo, con células de plasmocitoma para generar preparados de anticuerpos altamente purificados y específicos. Las tecnologías con anticuerpos humanos recombinantes llevarán al mínimo y quizá eliminarán la respuesta de anticuerpos y la reacción alérgica a los anticuerpos específicos. Pero su efecto más notable e importante, que actualmente está sujeta al análisis experimental y, en algunos casos, a su aplicación en humanos, consiste en el uso de anticuerpos con una actividad específica dirigida contra algunas citocinas pro-inflamatorias, tales como los TNF α .

Esta terapéutica anti-inflamatoria anti-citocinas ha sido particularmente propuesta para el tratamiento de la artritis reumatoide y algunas otras enfermedades autoinmunes.

Hoy en día se analiza la posibilidad de utilizar algunos fármacos como inmunosupresores, estos incluyen inhibidores de la acción de citocinas como el macrólido rapamicina (110) y la leflunomida (derivado isoxazólico); inhibidores de la síntesis de DNA como mizoribina y brequinar (111); inhibidores de la activación y maduración celulares como la poliamina desoxispergualina (112); e inductores de células supresoras inespecíficas, como azaspirano.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Esquema 5-11. a. Rapamicina, b. Leflunomida y c. desoxispergualina.

6.1. Introducción. Una gran cantidad de estímulos ambientales físicos, químicos y biológicos como el calor, el cambio de clima, las sustancias tóxicas, radiaciones ionizantes, las infecciones, las lesiones tisulares, la hipoglucemia, la hemorragia, así como algunos estados psicológicos ante las agresiones, como el miedo, la rabia, la ansiedad, la angustia, la sorpresa, etc. son factores estresantes que percibe el sistema nervioso y ante las cuales inicia la respuesta conocida como estrés.

En diversas estructuras y regiones del cerebro; existen "núcleos" o conjuntos de células que son las "puertas de entrada" de la información que trae la estimulación estresante, generalmente de naturaleza sensorial. Otros "núcleos" o conjuntos de células cerebrales son "centros evaluadores" del estímulo estresor, ya que ellos se encargan de evaluar la coincidencia del estímulo con la representación neural de experiencias previas y determinan la intensidad de respuesta que debe dar el organismo. Finalmente, en el cerebro se encuentran las "puertas de salida", que representan la respuesta por parte del organismo y que generalmente es llamada la "respuesta de estrés". Esta respuesta permite al individuo defenderse mejor contra toda situación adversa que se presente (113,114).

6.2. Antecedentes. En 1915, Walter B. Cannon enfocó su trabajo en el aspecto adaptativo de la respuesta al estrés para hacer frente a las emergencias. Observó y propuso la "reacción de alarma" que desencadenaba un estímulo amenazante y la participación de las catecolaminas durante dicha respuesta. Cannon demostró así que a través de las catecolaminas se lleva a cabo una forma de adaptación a la situación de estrés.

Durante los años treinta Cannon estudió la reacción de "pelear o huir" y encontró que en ésta participaban simultáneamente dos componentes, el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal. El primero secreta noradrenalina y el segundo adrenalina. Estas dos sustancias producen un efecto difuso y extendido a lo largo de todo el cuerpo para hacer frente a los agentes estresores.

Pocos años después Selye describió las consecuencias patológicas del estrés crónico, que él denominó "síndrome general de adaptación" (SGA), así como las características generales de la respuesta al estrés. Por sus trabajos junto con los de Cannon se les considera actualmente a ambos, como los padres de la teoría del estrés (114).

6.3. Definición. La palabra estrés, así como el término "síndrome general de adaptación" fueron definidos por Hans Selye en 1936 como la respuesta del organismo a una perturbación de la homeostasis provocada por toda una gran variedad de estímulos nocivos (también llamados "estresantes" por el propio Selye). Esta respuesta conduce a una serie de cambios fisiológicos, tales como el aumento del tamaño de las glándulas adrenales, la involución del timo, la disminución de la masa de los órganos linfoides y la aparición de úlceras gastrointestinales. Selye además pensaba que el estrés era una respuesta fisiológica que formaba parte de la vida y que se acababa solamente en el momento de morir. Según él continuamente nos enfrentamos a situaciones de riesgo, peligrosas o adversas al organismo. Después de observar la hipertrofia de las glándulas suprarrenales, Selye enfatizó el efecto de los corticoides, a los cuales atribuyó la formación de úlceras gástricas y la hipoplasia del tejido linfóide (114,115).

6.4. El síndrome general de adaptación. Esta respuesta fisiológica del organismo fue descrita por Hans Selye y consiste de tres etapas:

- a) Fase de alarma: El organismo se da cuenta de la presencia de un agente amenazante o de la penetración al cuerpo de un agente nocivo y entonces

moviliza los recursos energéticos, para hacerle frente a esa situación de emergencia, aumentando la síntesis y la secreción de glucocorticoides y catecolaminas, es decir, activando el sistema nervioso simpático y las glándulas suprarrenales.

- b) Fase de resistencia o adaptación: Cuando persiste la presencia del agente estresor, el organismo aumenta más aún su respuesta de alarma y moviliza sus recursos energéticos, al mismo tiempo que disminuye las funciones de los sistemas y órganos que no son necesarios para sobrevivir a una emergencia, como por ejemplo las funciones reproductivas.
- c) Fase de desgaste: Si esa situación se prolonga y ante la imposibilidad de eliminar al agente estresor, el cuerpo inicia un proceso de desgaste energético y desarrolla múltiples manifestaciones patológicas que, incluso, lo pueden llevar hasta la muerte (114).

6.5. Clasificación. Existen dos tipos principales de respuesta de estrés, conocidas como aguda y crónica. Ellas dependen del tiempo durante el cual actúa el factor que provoca el estrés. La respuesta inmediata al estrés o aguda, por lo general es una reacción benéfica que estimula el aumento de consumo de oxígeno y glucosa para que el organismo responda ante una amenaza o una lesión que puede estar causada por factores de una naturaleza diversa. Cualquiera de todos esos factores estresantes termina por llevar su estimulación al hipotálamo, que es el lugar donde se inicia la respuesta aguda. A partir de ese momento, el hipotálamo envía señales que estimulan dos vías. La primera de ellas consiste en una estimulación del sistema nervioso autónomo o vegetativo, el cual es el responsable del aumento de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca, aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, contracción esplénica y aumento del número de eritrocitos circulantes, aumento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial. Todos los cambios son transitorios (porque se trata de una respuesta aguda de estrés) y están dirigidos a asegurar la perfusión sanguínea a los órganos vitales como el corazón, el cerebro, los pulmones y los músculos esqueléticos. Simultáneamente, el hipotálamo envía señales a una segunda

vía de respuesta, hormonal, que consiste en la estimulación del eje pituitario-adrenal, con la consiguiente liberación de glucocorticoides y catecolaminas.

Cuando el estímulo persiste y se convierte en crónico, también se prolonga el aumento en la secreción de cortisol por la corteza adrenal. Esto puede dar lugar a graves alteraciones en el organismo. Los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y mantienen altos los niveles de glucosa en sangre ante una situación de emergencia, misma que constituye una ventaja adaptativa. Aunque para las personas diabéticas el estrés representa un riesgo doble. A la larga, el estrés crónico se manifiesta como fatiga, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, hostilidad y un aumento en la susceptibilidad a las infecciones (114).

6.6. Características fisiológicas de la respuesta de estrés. La respuesta fisiológica al estrés produce algunos cambios a corto o largo plazo en el sistema cardiovascular, metabolismo, sistema inmunitario, endocrino y somatosensorial. En el caso de las respuestas agudas de estrés, los procesos fisiológicos que no suponen un beneficio a corto plazo se inhiben, como es el caso de procesos como la inflamación, la digestión, la reproducción y el crecimiento. Sin embargo, si el estímulo estresante excede ciertos límites de intensidad o duración y se convierte en un estrés crónico, entonces ya no solo se inhiben algunos procesos fisiológicos sino que también se pueden producir cambios patológicos como hipertensión, úlceras gástricas, hipoplasia del timo, susceptibilidad a infecciones y alteraciones en la conducta provocadas por un daño neurológico.

La respuesta inmediata al estrés incluye varios componentes fisiológicos como el aumento en la disponibilidad inmediata de energía, mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; incremento en la entrada de oxígeno mediante aumento en las tasas respiratoria y cardiaca; así como también un incremento de la temperatura corporal, por la acción de la CRF sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área préptica (115).

Los cambios en la conducta que se observan en la respuesta al estrés incluyen un incremento inicial, seguido de decremento a medida que se prolonga el estresor, en las funciones de memoria y senso-perceptuales. Así mismo, se mantienen el estado de alerta, la vigilancia y la atención selectiva, así como la percepción de los cambios externos (que pueden representar señales de peligro) entre otros comportamientos (114).

6.7. Vías aferentes. Toda la información sensorial que se recibe a través de los órganos de los sentidos se procesa en el sistema nervioso central a través de dos vías. La primera es una vía directa y rápida, cuyas respuestas reflejas se llevan a cabo en la médula espinal y el tallo cerebral (respuestas neurovegetativas al estrés) o en el hipotálamo (respuestas neurohumorales).

En la segunda vía, la información sensorial es dirigida, mediante múltiples relevos y proyecciones hacia áreas específicas de la corteza cerebral, como el área visual primaria, el área auditiva o el área somatosensorial, que se encargan mediante sus conexiones con regiones como el hipocampo, la amígdala y el área septal, de modular la información de la activación del cuerpo y de la planeación conductual; es precisamente este proceso evaluativo el que le da el carácter de adaptativo a la respuesta de estrés.

Un ejemplo en el ser humano es la respuesta al estrés quirúrgico, que puede iniciarse por percepción, por pérdida del líquido extracelular o por daño tisular.

De esta manera, la respuesta de estrés puede ser iniciada de las siguientes formas:

- a) En la amígdala, que es una estructura cerebral que forma parte del sistema límbico al cual se asocian los aspectos emocionales del comportamiento, se reciben las señales del peligro potencial y se inician una serie de reacciones que ayudan a la auto-protección. Por ejemplo, los estímulos emocionales como la ansiedad ante la operación pueden desencadenar la respuesta al estrés;

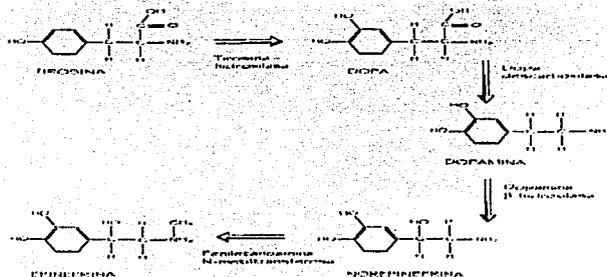
- b) En los tejidos lesionados también se puede iniciar una segunda respuesta de estrés. El trauma quirúrgico conduce a la activación de las vías nociceptivas y también a la activación de las respuestas vasculares inflamatorias y también las inmunitarias, aunque la percepción del dolor no sea necesario para desencadenar dicha respuesta. Así por ejemplo, se ha comprobado que en los pacientes anestesiados se produce aumento en la producción de ACTH por la hipofísis y de cortisol en las suprarrenales, nada más comienzan las incisiones quirúrgicas. De este modo, la estimulación de las terminaciones nerviosas conduce a una activación del eje hipofisario-adrenal así como la producción elevada de las catecolaminas plasmáticas.
- c) Una vez completado el daño quirúrgico, se inicia un proceso inflamatorio de recuperación o limpieza de la lesión, en la cual las células fagocíticas tienen aumentada su actividad y liberan una gran cantidad de mediadores. De todos ellos, tanto la IL-1 como la IL-6 son capaces de estimular el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (115).

6.8. Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y Médula Adrenal (MA). El SNA es un conjunto de vías nerviosas eferentes que se encargan de regular las funciones viscerales del cuerpo y contribuye a la regulación de la tensión arterial, motilidad y secreción digestiva, vaciamiento de la vejiga, sudoración y temperatura corporal entre otras funciones. También constituye la rama eferente de muchas respuestas homeostáticas reflejas. La actividad de las neuronas del sistema nervioso vegetativo se encuentra regulada tanto por la inervación local aferente, como por fibras descendentes del tallo cerebral, que a su vez se encuentran controladas por fibras descendentes de centros superiores, como la corteza cerebral y el sistema límbico. Con frecuencia, el SNA funciona mediante reflejos viscerales. Es decir, impulsos sensitivos que entran en los ganglios autónomos, médula, tallo cerebral o hipotálamo posibilitando las respuestas con reflejos apropiados hacia las vísceras para regular sus actividades. De esta forma el SNA es independiente o autónomo y sus actividades no están controladas concientemente.

Los impulsos autónomos de salida o eferentes se transmiten a través de las principales subdivisiones del SNA, llamadas sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP). Aunque algunos también incluyen al sistema entérico como una tercera subdivisión del SNA porque contiene aproximadamente el mismo número de neuronas que la médula espinal, no obstante esta controlado por proyecciones simpáticas y parasimpáticas.

Tanto la estimulación simpática, como la parasimpática causan efectos excitatorios en algunos órganos e inhibitorios en otros. Generalizando, todas las terminaciones nerviosas del SNP (neuronas presinápticas y postsinápticas parasimpáticas) secretan acetilcolina, activando los receptores muscarínicos y nicotínicos, mientras que la mayor parte de las terminaciones simpáticas liberan noradrenalina, la cual activa los receptores adrenérgicos alfa y beta. Más particularmente, las vías presinápticas cortas son colinérgicas, mientras que las vías postsinápticas largas, noradrenérgicas.

Por lo que respecta a la síntesis de noradrenalina y adrenalina, se sabe que se inicia en el axoplásmo de las terminaciones nerviosas de las fibras adrenérgicas y termina en las vesículas. Los pasos básicos son los siguientes:



Esquema 6-1. Síntesis de noradrenalina y adrenalina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. La tirosina mediante la tirosina-hidroxilasa (TH) se hidroxila en dihidroxifenilalanina (DOPA),
2. El DOPA se descarboxila por la dopa-decarboxilasa en Dopamina,
3. La dopamina se transporta dentro de las vesículas,
4. La dopamina se hidroxila en Noradrenalina (NE) por la dopamina β -hidroxilasa (DBH),
5. En la médula adrenal, la noradrenalina se metila para transformarse en adrenalina (E) mediante la feniletanoamina N-metiltransferasa.

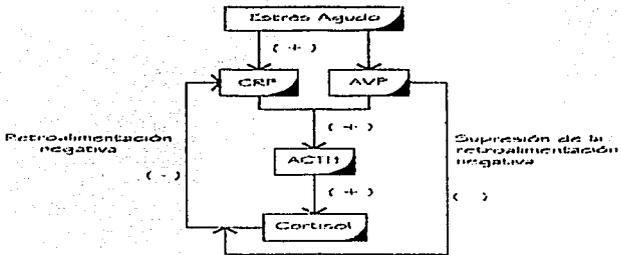
En resumen, el sistema simpático se origina en el núcleo del tallo cerebral y proyecta sus fibras preganglionares eferentes que dejan el sistema nervioso central a través de los nervios torácicos y lumbares de la médula, terminando en los ganglios de la cadena simpática. A partir de estos ganglios las fibras simpáticas postganglionares pueden inervar los tejidos en su mayoría con norepinefrina. Además las células cromafines de la médula adrenal son inervadas por terminales nerviosas simpáticas pregangliónicas típicas de las cuales su neurotransmisor es la acetilcolina. De esta forma la estimulación del sistema nervioso autónomo libera grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina en la sangre, de las cuales 80% de esta secreción es adrenalina.

Durante un estímulo estresante, además de corticosteroides, son liberadas catecolaminas que proceden de la médula adrenal y de otros tejidos como el cerebro o el corazón, lo cual causa un descenso de éstas en los tejidos y al mismo tiempo un aumento de sus niveles plasmáticos. Conforme pasa el tiempo de estrés, se observa un mayor contenido tisular de catecolaminas junto con unos niveles plasmáticos elevados. Lo cual significa que tanto la síntesis, como la capacidad secretora de las catecolaminas aumentan conforme se mantiene el estímulo estresante. Más aún, cuando persiste el estrés, los tejidos se vuelven menos sensibles a la acción de las catecolaminas, debido al descenso en el número de receptores α y β -adrenérgicos en el corazón y β -adrenérgicos en el bazo, hipotálamo y tallo cerebral. Es decir que, aunque se mantenga la situación estresante y la descarga de catecolaminas, sucede que comienza a disminuir el ritmo

cardíaco y las otras manifestaciones viscerales de una respuesta de alarma. Cuando cesa el estímulo estresante, se produce una recuperación de los receptores y disminuyen a la normalidad los niveles de glucocorticoides y catecolaminas.

El centro nervioso que desencadena la respuesta global al estrés es el hipotálamo, pero aún se sabe muy poco de dicha coordinación, porque tradicionalmente se han estudiado por separado los distintos componentes (80,116). El hipotálamo produce la hormona o factor liberador de la corticotropina (CRF), la cual, una vez secretada, pasa hasta la hipófisis a través de un sistema porta.

6.9. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es secretada por la hipófisis anterior, pasa a la circulación y llega hasta las adrenales en donde estimula la producción de cortisol. La hormona ACTH también llamada corticotropina, es un polipéptido, una cadena grande compuesta por 39 aminoácidos. Por otra parte, la secreción de cortisol tiene efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, reduciendo la síntesis de CRF y en la hipófisis anterior, disminuyendo la síntesis de ACTH, mientras que otras hormonas, como la Arginina-vasopresina, reducen la inhibición de dicha retroalimentación negativa en la hipófisis anterior.

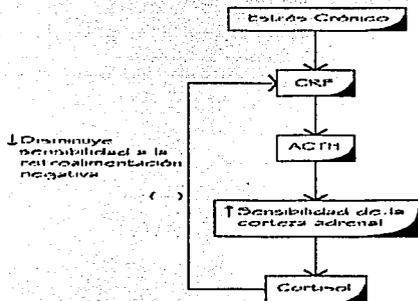


Esquema 6-2. Retroalimentación negativa, durante el estrés de tipo agudo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En ocasiones ante un estímulo estresante, se puede producir un aumento en la secreción de ACTH, aunque los niveles de cortisol se encuentren elevados. Sin embargo, no todos los estímulos estresantes son capaces de suprimir el efecto inhibitor de los glucocorticoides: Algunos estímulos como la hemorragia son relativamente insensibles, mientras otros como la hipoglucemia insulínica son extremadamente sensibles y no son capaces de desencadenar respuesta del eje adrenal, si los niveles de cortisol se encuentran elevados previamente.

En cambio, durante el estrés crónico se activa la unidad hipotálamo-hipofisaria, que disminuye la sensibilidad a la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides y aumenta la sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH, produciendo una secreción aumentada de CRF, ACTH y cortisol, durante todo el tiempo del estrés.



Esquema 6-3. Retroalimentación negativa durante el estrés crónico.

La importancia del CRF en el estrés se descubrió en animales de experimentación, donde la estimulación eléctrica del núcleo paraventricular del hipotálamo o la administración intravenosa de factor liberador de corticotropina (CRF), en la eminencia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

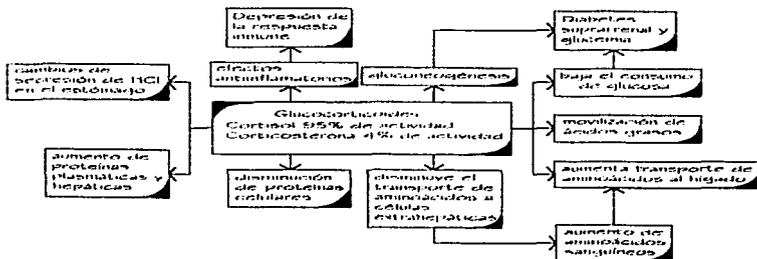
media del hipotálamo, producen cambios cardiovasculares y metabólicos, similares a los producidos por el estrés. Además, en el núcleo paraventricular del hipotálamo existen neuronas parvocelulares que pueden producir CRF y que proyectan sus acciones al tallo cerebral, al núcleo del tracto solitario, al núcleo dorsomotor del vago y a la médula espinal. El CRF es un factor de liberación de hormonas que estimula la hipófisis para que esta libere ACTH pero también participa en la respuesta simpática al estrés, ya que tiene receptores que se localizan en el sistema nervioso central en estructuras relacionadas con el control del sistema nervioso autónomo, como lo demuestran los experimentos con antagonistas de CRF que no solo inhiben el aumento de los niveles plasmáticos de los glucocorticoides, sino también los de adrenalina en respuesta a la hipoglucemia insulínica.

Además de los efectos mencionados, el CRF se genera también en otras regiones encefálicas extrahipotalámicas, en las que probablemente es utilizado como neuromodulador. Tales estructuras productoras de CRF incluyen algunas áreas de la corteza cerebral, el tálamo, el complejo amigdalino, etc. También se encuentran receptores para CRF en el hipocampo, en donde ejerce efectos activadores ante situaciones de alarma. De esta manera el CRF se halla neuroanatómicamente bien localizada para mediar las respuestas límbicas, corticales y autónomas, así como para influir sobre los sistemas de transmisión monoaminérgicos que conforman la respuesta al estrés.

Dependiendo del estímulo que se haya experimentado o de los distintos factores estresantes, solos o en combinación, el centro modulador más importante de la respuesta de estrés y la puerta de salida de la misma es el hipotálamo, específicamente el núcleo para-ventricular del hipotálamo (NPVH), que como ya mencionamos, posee conexiones con niveles superiores, como el sistema límbico y con niveles inferiores, comunicándose a través de sus conexiones con los núcleos autónomos del tallo cerebral y con la glándula maestra del cuerpo, la hipófisis, por medio del sistema portahipofisario. Después, en la adenohipófisis diversas hormonas hipotalámicas (CRF, ADH, oxitocina, colecistocinina (CCK), angiotensina II) y el nonapéptido Arginina-vasopresina (AVP)

pueden estimular sinérgicamente la secreción de ACTH. Por lo que, aunque la CRF es el componente hipotalámico esencial en el control de la secreción de ACTH, la información de los distintos estímulos puede ser transferida a la hipófisis por otras hormonas hipotalámicas. Por otro lado, durante algunos tipos de estrés (como por ejemplo, los que se inician a causa de infecciones o de lesiones tisulares) las señales de origen periférico (catecolaminas, interleucinas y hormonas (fímicas) también pueden estimular directamente la hipófisis y el hipotálamo y aumentar la secreción de ACTH (115).

Para cualquiera de las vías antes mencionadas, una vez liberada a la circulación sanguínea, la ACTH actúa en la corteza de las glándulas adrenales ocasionando un aumento en la liberación de glucocorticoides que tienen diversas funciones metabólicas (ver el esquema 6-4), mientras que los mediadores del sistema nervioso autónomo provocan una serie de alteraciones vegetativas.

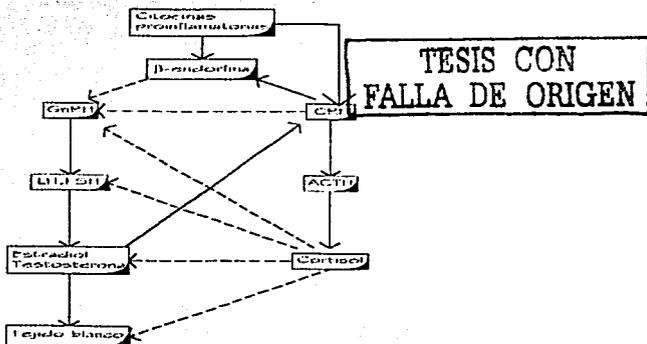


Esquema 6-4. Efectos fisiológicos de los glucocorticoides.

6.10. Otras respuestas endocrinas. Con respecto al sistema reproductivo, la respuesta de estrés por medio del CRF, el cortisol y las β -endorfinas suprimen la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la hormona luteinizante (LH) y la folículo estimulante (FSH). Paralelamente, el cortisol además de inhibir la síntesis de las hormonas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

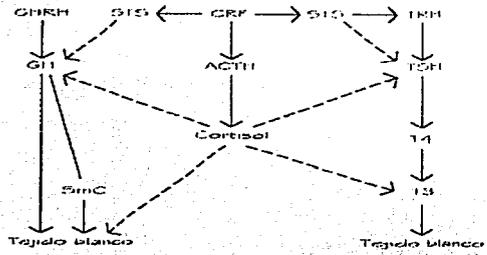
anteriores, inhibe también directamente la síntesis de estradiol y testosterona. Esta supresión de la función gonadal es mucho mas evidente cuando el eje HHA es estimulado en una forma crónica, lo cual ha sido demostrado en atletas en ambos sexos y bailarines de ballet, así como en pacientes con anorexia nerviosa y en estados de hambre extrema (117).



Esquema 6-5. Influencia de la respuesta de estrés sobre el eje reproductivo. Modificación de Interacciones entre el eje HHA y el sistema reproductivo (117). Las líneas sólidas representan la estimulación, mientras las punteadas inhibición.

En el caso del eje de crecimiento, éste también es inhibido por el estrés en diferentes niveles. Por un lado el cortisol actúa directamente sobre la síntesis de la hormona del crecimiento (GH) y por otro lado el CRH aumenta la secreción de somatostatina, la cual suprime la GH. De la misma manera el estrés en el eje tiroideo causa supresión en varios niveles. Así, el cortisol directamente suprime la actividad de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la triyodotironina (T3), e indirectamente el CRH al estimular la producción de somatostatina y esta última inhibe tanto a la TSH, como a la hormona liberadora de tirotropina (TRH), ver esquema 6-6 (117).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

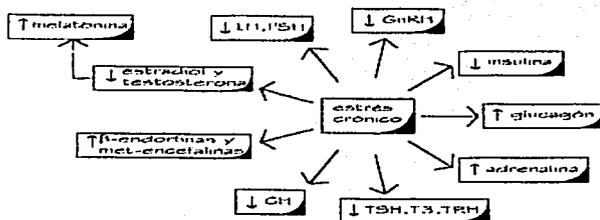


Esquema 6-6. Influencia de la respuesta de estrés en el eje tiroideo y del crecimiento. Modificación de Interacciones del eje HHA con el eje tiroideo y del crecimiento. Las líneas sólidas representan la estimulación, mientras las punteadas inhibición (117).

Además de los efectos supresores sobre la GH y la producción gonadal de esteroides, los glucocorticoides también antagonizan las acciones de estas hormonas en el catabolismo de los lípidos (lipólisis), en el anabolismo de los músculos y los huesos. La activación del sistema simpático-adrenomedular durante el estrés produce un descenso de la secreción de insulina y un aumento de la de glucagón, el cual es también estimulado por el cortisol circulante posterior al estímulo estresante. De esta forma, la activación crónica de la respuesta de estrés participa incrementando la hipercolesterolemia y la hiperglucemia, esta última debido a la gluconeogénesis (mecanismo que convierte compuestos no carbohidratos a glucosa) y glucogenólisis (destrucción del glucógeno para formar glucosa), que podrá quedar disponible en el corazón y el encéfalo, ya que se encuentra disminuida la captación por las células periféricas debido a la carencia de insulina (117).

Otras respuestas endocrinas al estrés incluyen cambios en la producción de opiáceos endógenos. Se ha observado que las situaciones de estrés aumentan los niveles plasmáticos de β-endorfina sintetizada en las células corticotropas pero no siempre los de met-enkefalina almacenada en la médula adrenal. El aumento de la secreción de los

opiáceos durante el estrés podría producir analgesia, hipertermia, hipoventilación, hipotensión y disminución del gasto cardíaco. Por otra parte, se ha observado que la naltrexona es capaz de antagonizar los efectos inmunoestimulantes de la melatonina mediante su unión a los péptidos opiáceos. Esto ha sugerido que los efectos de la melatonina están mediados por péptidos opioides. También, se han encontrado sitios de unión a la melatonina en linfocitos Th2 en la médula ósea, la cual provoca un aumento en la síntesis de IL-4 y GM-CSF. Así mismo, la administración de melatonina exógena contrarresta los efectos inmunosupresores inducidos por la corticosterona durante el estrés agudo, como los cambios sobre la respuesta humoral primaria y sobre el tamaño del timo (39). Todas estas evidencias sugieren que la melatonina puede estar involucrada en los mecanismos de control negativo de la respuesta de estrés, ya que si bien el estrés generalmente produce un cambio en la producción de citocinas Th1 a Th2, la melatonina estimula un cambio de la respuesta Th2 a Th1.



Esquema 6-7. Efectos del estrés crónico sobre el sistema endocrino.

Además, cabe aclarar que la respuesta de algunas hormonas como la prolactina, la testosterona y la GH es bifásica, que si bien en los primeros momentos de estrés aumentan y luego recuperan los niveles basales, en un estrés de gran intensidad y crónico, disminuyen su secreción por debajo de los niveles basales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.11. Consecuencias de la respuesta de estrés. En el sistema cardiovascular la respuesta circulatoria global es un aumento del gasto cardíaco y una redistribución del flujo sanguíneo, para preservar las funciones cardíaca y cerebral. A nivel del corazón se produce taquicardia, aumento de la conducción y contractilidad cardíacas. A nivel de los vasos se produce disminución del flujo sanguíneo en la circulación renal, esplénica y cutánea, vasoconstricción y por lo general disminución de la resistencia al flujo en el músculo esquelético, debido a la liberación de adrenalina por la médula adrenal, que por medio de la activación de los receptores beta- adrenérgicos produce vasodilatación muscular. Estos primeros cambios se deben a un aumento del tono simpático (índices basales de actividad del sistema simpático), a la inhibición temporal del reflejo mediado por los barorreceptores arteriales y a una disminución del tono vagal (índices basales de actividad del sistema parasimpático).

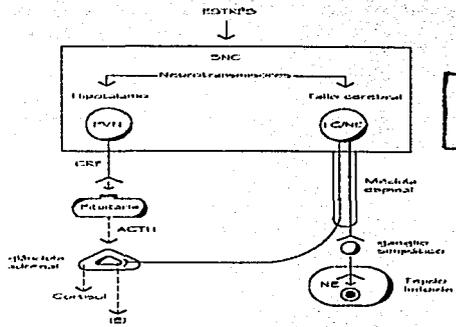
En el riñón, los efectos globales del estrés son producidos por la acción combinada de hormonas periféricas, sistema nervioso y neuropéptidos, cuyo fin principal es mantener el líquido extracelular, para mantener el flujo sanguíneo en los órganos prioritarios. Se produce vasoconstricción renal debido al aumento del tono simpático renal. Por otro lado, la activación de los receptores β -adrenérgicos estimula la secreción de renina, la producción de angiotensina II y aldosterona. A la conservación del líquido extracelular también va a contribuir el aumento de la secreción de ADH por la neurohipófisis y de la angiotensina II central, que está involucrada en los mecanismos centrales productores de la sed.

En el tracto gastrointestinal se ha observado que el estrés agudo inhibe la secreción ácida, la motilidad y el vaciamiento gástrico, mientras que el tránsito en el intestino grueso y la defecación se estimulan. Cuando el estrés es prolongado, se pueden llegar a producir úlceras gastrointestinales.

Parecen existir diversos mecanismos analgésicos inducidos por el estrés, cuya activación depende de la intensidad y duración del estrés y de la región del organismo que se estimule. Parece ser que cuando el estrés es de corta duración, se produce analgesia no mediada por opiáceos, mientras que cuando aumenta la intensidad del

Aunque no están del todo identificadas las moléculas señal entre el sistema inmunitario y el neuroendócrino, los trabajos de estos últimos años nos permiten saber que la interleucina-1, producida por los macrófagos es un mensajero muy importante en la comunicación entre ambos sistemas. Además de su papel central en la inflamación y en la inmunidad, la IL-1 puede estimular el hipotálamo y la adenohipófisis aumentando la secreción de CRF, ACTH, glucocorticoides y catecolaminas periféricas. En las neuronas del hipotálamo se han localizado receptores específicos para IL-1. De la misma forma que la IL-1, otros mediadores del sistema inmune también son capaces de modular la actividad del sistema neuroendócrino porque pueden actuar a nivel del hipotálamo y de otros centros neuronales del cerebro. Algunos ejemplos son: la IL-2, la IL-6, la timocina 1, la timocina 4, el IFN- α y el IFN- γ (115).

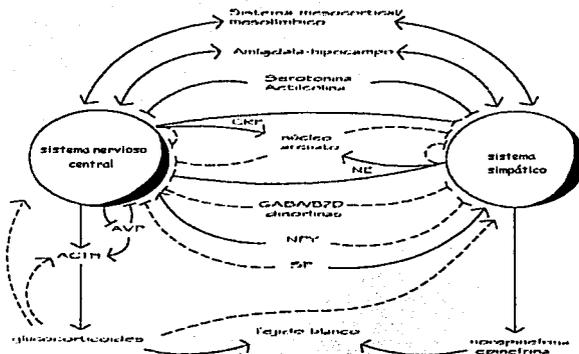
7.1. Introducción. Se sabe que la principal vía hormonal por la cual el sistema nervioso central regula al sistema inmune es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA), a través de los glucocorticoides involucrados en la respuesta de estrés, los cuales tienen diversos efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores. Sin embargo, después de la estimulación del hipotálamo, el sistema nervioso simpático también influye sobre las funciones del sistema inmune a través de la inervación de los órganos linfoides y mediante la producción de catecolaminas en las glándulas adrenales.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Esquema 7-1. Modificación del papel del eje HHA y el SNS en la comunicación bidireccional neuro-inmune (118). En el podemos observar las dos vías que activa el estrés, por un lado el eje HHA y por otro el SNS, con la consecuente liberación de las hormonas del estrés.

El control del sistema neuroendocrino sobre el sistema inmune es esencial para sobrevivir durante el estrés o la infección, aunque también es necesario para modular la respuesta inmune durante las enfermedades inflamatorias (118). Por otro lado el eje HHA es regulado por el sistema nervioso central y por el periférico. Los glucocorticoides por si mismos, constituyen un mecanismo de retroalimentación negativa que actúa sobre el eje HHA a nivel del hipotálamo y de la hipófisis. Además, el eje HHA también puede ser regulado por otros factores como el sistema nervioso simpático, las citocinas y otros neuropéptidos, como arginina vasopresina (AVP). La producción de CRF también es regulada negativamente por el ACTH, por si mismo, por otros neuropéptidos y otros neurotransmisores del cerebro (117).



**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

Esquema 7-2. Representación simplificada de los componentes centrales y periféricos en el sistema de estrés, sus interacciones funcionales y sus relaciones con otros sistemas centrales involucrados en la respuesta de estrés (117).

Normalmente, la estimulación del eje HHA provoca respuestas fisiológicas de alarma. Sin embargo, cuando esas respuestas se prolongan exageradamente o se repiten a

menudo, entonces el exceso en la producción de glucocorticoides lleva a un desajuste de este sistema, al aumento en la susceptibilidad a infecciones o la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas y/o autoinmunes (119).

7.2. El estrés como inmunosupresor. Muchos de los efectos inmunosupresores del estrés se pueden atribuir a la acción de los glucocorticoides y las catecolaminas, conocidos como hormonas del estrés. Dos formas de estrés en humanos que tienen efectos inmunosupresores son las respuestas de alarma ante los problemas académicos y maritales. Los efectos inmunes inducidos por esta clase de estrés coinciden con efectos endocrinos como la elevación de los niveles plasmáticos de la hormona ACTH y disminución en la expresión de la hormona del crecimiento en células mononucleares de sangre periférica.

Se sabe que las células Th1 estimulan las respuestas citotóxicas mediadas por células así como la fagocitosis a través de la producción de INF- γ , entre otras citocinas, mientras que las células Th2 actúan sobre la inmunidad humoral. Es posible que una polarización en la producción de citocinas hacia un patrón Th2 sea el fenómeno determinante en algunos efectos inmunosupresores del estrés. Esta posibilidad es apoyada por experimentos que muestran que el estrés causado por una pérdida cuantiosa de sangre o hemorragia reduce los niveles de INF- γ y TNF producidos en respuesta al lipopolisacárido bacteriano. Por otro lado, en un modelo de estrés agudo (el choque eléctrico inescapable en ratas), se ha encontrado una reducción en la respuesta de anticuerpos IgG a la hemocianina, la cual afecta de forma diferencial a cada subtipo: la IgG2a (isotipo dependiente de citocinas Th1) se reduce, mientras que la IgG1 no es afectada. Este efecto está asociado a una reducción en la producción de INF- γ por linfocitos mesentéricos y en la cantidad total de INF- γ durante el cambio de isotipos. En este efecto participa el eje HHA, como lo demuestra la posibilidad de bloquear este efecto administrando un antagonista de glucocorticoides durante la exposición al agente estresante (120).

7.3. El estrés inmunoadivador. Es importante descartar la creencia general de que el estrés ejerce efectos exclusivamente inmunosupresores. La mayor parte de las respuestas de estrés son fisiológicas y tanto en humanos como en animales de laboratorio pueden dar lugar a la sobreexpresión de citocinas y al aumento en algunas funciones de la respuesta inmune. Se ha propuesto que esta diversidad de efectos podría depender de la duración y la intensidad del estrés estudiado, el modelo en particular de estrés que se utilice, así como de otras variables. Por ejemplo el estrés psicosocial crónico en humanos reduce la producción de IL-1 e IL-2 *in vitro* y aminora la activación de células NK por citocinas (efecto inmunosupresor), mientras que durante el estrés académico se ha observado el aumento de IL-1 en encías (efecto inmunoadivador). De igual forma, el estrés agudo experimental altera los isotipos de los anticuerpos, aumenta la sustancia P, la producción de IL-6 y otras citocinas proinflamatorias como la IL-1, TNF- α .

Ya que algunas formas de estrés pueden estar asociadas a un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias, algunos han encontrado razonable que éstas puedan relacionarse con una reactivación de varias enfermedades inflamatorias. En animales de laboratorio, el estrés agudo puede desencadenar la desregulación de células cebadas de la piel, las cuales liberan mediadores proinflamatorios y moléculas vasoactivas. Esto podría explicar la patofisiología de algunas enfermedades neuroinflamatorias de la piel como la dermatitis atópica y la psoriasis, las cuales son exacerbadas por el estrés. En este sentido, se ha encontrado que el estrés experimental en pacientes con psoriasis (por ejemplo, hablar en público) es capaz de aumentar los niveles de catecolaminas en plasma, mientras que induce una ligera disminución en los niveles de cortisol. Este efecto diferencial en las dos hormonas de estrés está asociado con un aumento significativo de la actividad de las células NK en pacientes tratados con psoralenos y luz ultravioleta. En pacientes con esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central, el hablar en público está asociado al aumento de los niveles de IL-4 (citocina Th2). Por lo tanto, se propone que este efecto puede agravar los cuadros de esclerosis múltiple después de eventos estresantes (121).

La exacerbación de distintas enfermedades autoinmunes por el estrés sugiere un efecto desregulador de éste en la inmunidad, más que una mera inmunosupresión (120).

7.4. El control de los glucocorticoides sobre las funciones inmunes. Los cambios en los niveles circulantes de glucocorticoides están asociados con cambios en los niveles de citocinas y la producción de leucocitos; esto último ha sido confirmado en modelos animales. Se han observado diferencias en la expresión de CRF hipotalámico, proopiomelanocortina (POMC), globulina que se une a la corticosterona (CBG) y la expresión y activación del receptor de glucocorticoides (GR) (119).

Se ha encontrado que dicha variación en el nivel de glucocorticoides también está asociada con una variación en la secreción de la hormona de crecimiento, que normalmente junto con la prolactina tienen un efecto inmunestimulante. En el curso de una respuesta de estrés aguda, estas dos hormonas aumentan su concentración en sangre y así estimulan las funciones de los linfocitos T y de los macrófagos. Esto se traduce en una mayor resistencia contra la invasión de algunos microorganismos. En cambio, si el estímulo estresante es de tipo crónico, entonces disminuye la producción de la hormona de crecimiento y prolactina, de esta forma se observa la pérdida de sus efectos inmunestimulantes.

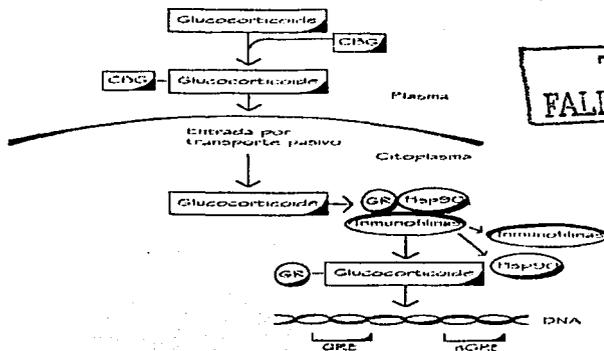
Los glucocorticoides a dosis farmacológicas provocan efectos diferentes a los que causan bajo condiciones fisiológicas. Las concentraciones fisiológicas son de 350 nmol/L a 950 nmol/L, tal como ocurre durante el estrés moderado físico o psicológico. Estas concentraciones resultan en la modulación de la transcripción de los genes involucrados en la respuesta inflamatoria. En cambio, las dosis farmacológicas generalmente provocan aumentos más altos en los niveles sanguíneos de los glucocorticoides, dando como resultado una supresión total de la respuesta inflamatoria. Existen también diferencias en la potencia de la supresión inmune. Por ejemplo, la Dexametazona, un glucocorticoide sintético ejerce una mayor supresión de IL-12 que la inducida por hidrocortisona. Esta diferencia de potencia está asociada con la afinidad

por el receptor GR, ya que la Dexametazona tiene mayor afinidad por el GR que la de hidrocortisona (119).

7.5. El receptor de glucocorticoides (GR). Hay dos tipos de receptores para los glucocorticoides, el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor para mineralocorticoides (MR). La corticosterona tiene una afinidad menor por los MR que por los GR. Así, a niveles bajos de glucocorticoides, se unen preferentemente a los GR y solo a niveles altos (durante el estrés) el MR es ocupado. Por esto, el receptor principal para glucocorticoides en las células inmunes es el GR. Los receptores MR y GR, que están localizados en algunas áreas del cerebro y en los linfocitos, pueden unirse como heterodímeros a secuencias específicas del DNA denominadas elementos de respuesta a los glucocorticoides (GRE) y tener implicaciones en la transcripción génica. La disponibilidad de los glucocorticoides es dependiente de la expresión de 11β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, una enzima responsable de la conversión de los esteroides a su forma activa (como de cortisona a 11 -dehidrocortisona, su forma activa). Existen dos tipos de esta enzima, el tipo I que es expresada en el hígado, el cerebro, el tejido adiposo, los pulmones y otros tejidos, la cual cataliza la regeneración de la forma activa de los glucocorticoides. Contrariamente, la enzima tipo II cataliza la inactivación de los glucocorticoides a la forma 11 -ceto (119,122).

7.6. Mecanismo de acción de los glucocorticoides. Los glucocorticoides circulan en el plasma asociados con la globulina de unión de cortisol (CBG) y entran a la célula mediante transporte pasivo, aunque existen evidencias de un transporte activo fuera de la célula. El GR, se encuentra localizado en el citoplasma en un estado inactivado como un complejo que contiene Hsp90 e inmunofilinas. Una vez que el glucocorticoide se une a dicho complejo, el GR se disocia y se transporta al núcleo, donde se une como homodímero a los GREs. Ver esquema 7-3. El homodímero puede regular la expresión génica, modulando la maquinaria de transcripción basal, ya sea directamente o vía cofactores. El GR ha estado envuelto tanto en la regulación génica positiva como la

negativa, por lo que respecta a la negativa ocurre mediante los nGRE (Negative Glucocorticoid Response Elements). Por ejemplo el gen POMC, aunque la mayoría de las represiones génicas por GR ocurren vía su interacción con otros factores de transcripción como AP-1 y NF- κ B.

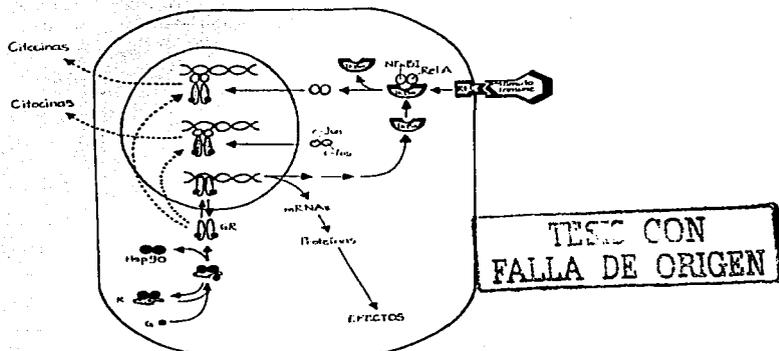


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Esquema 7-3. Eventos que llevan a los glucocorticoides a unirse a su receptor intracelular y así ejercer su efecto.

El AP-1 consiste de un heterodímero de las oncoproteínas c-Fos y c-Jun que se unen a sitios activos en el DNA para activar la transcripción génica. A pesar de que predomina el heterodímero Fos/Jun por su alta afinidad, el homodímero Jun/Jun es posible que también se una a los sitios para AP-1, pero con menor afinidad. Los glucocorticoides pueden reducir la unión de los complejos de Fos y Jun al DNA y de esta forma reprimir la activación génica mediada por AP-1. Por otra parte, los glucocorticoides participan en la inmunosupresión a través de la represión del NF- κ B, el cual es el mayor factor involucrado en la regulación de citocinas y otras respuestas inmunes. La NF- κ B se encuentra en el citoplasma como un complejo asociado con la proteína inhibidora I κ B. En la activación del GR, la I κ B unida al NF- κ B es fosforilada, ubiquinada y luego

degradada. El NF- κ B libre puede transportarse al núcleo, donde activa la expresión génica. Sin embargo, los glucocorticoides son capaces de reprimir este mecanismo, tal como se muestra en el esquema 7-4.



Esquema 7-4. Diagrama esquemático del mecanismo por el que el receptor de glucocorticoides inhibe la acción del NF- κ B y el AP-1 (119).

Con respecto a la regulación de los genes relacionados con el sistema inmune, los glucocorticoides pueden modular la expresión de varias citocinas, la expresión de las moléculas de adhesión y el tráfico celular, la diferenciación y maduración de las células inmunes, la expresión de quimioatrayentes y la migración celular, y la producción de mediadores inflamatorios y otras moléculas infamatorias. Los glucocorticoides modulan la transcripción de varias citocinas suprimiendo las pro-inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF- α , INF- γ y el GM-CSF) y estimulando las anti-inflamatorias (IL-4, IL-10) (119).

7.7. Disturbios en el eje HHA y la enfermedad. Se ha probado en modelos animales que es posible atenuar las enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunes, alérgicas o infecciosas, reconstruyendo el eje HHA, farmacológicamente con glucocorticoides o mediante un trasplante de tejido hipotalámico fetal intracerebral. En cambio, en los estudios donde se ha interrumpido la estimulación del eje HHA sucede lo contrario. La respuesta del eje HHA difiere grandemente entre individuos. Aun cuando las personas están saludables aparece una gran variedad en la respuesta del eje HHA entre los individuos. Los disturbios en el eje HHA o en la respuesta de glucocorticoides pueden ocurrir a diferentes niveles (como en el hipotálamo, la pituitaria, las glándulas adrenales, la expresión y actividad de la CBG o la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa), con cambios en la expresión de CRF, ACTH, cortisol y en la sensibilidad del sistema a estímulos o factores supresores.

Una vez que el glucocorticoide alcanza su tejido blanco, existen muchos pasos que inducen la activación génica, incluyendo la entrada a la célula por los transportadores transmembranales, la unión a su receptor GR, la dimerización, la translocación al núcleo, las interacciones con cofactores y la maquinaria transcripcional basal. Cualquier disturbio de alguno de los pasos anteriores puede resultar en una respuesta de glucocorticoides o del eje HHA defectuosa, guiando a la pérdida de producción de glucocorticoides, la resistencia a glucocorticoides o a una enfermedad autoinmune/inflamatoria.

Se ha propuesto que el GR β actúa como regulador negativo de la función del GR y la inducción de su expresión se lleva a cabo mediante citocinas. De esta forma, cuando progresa una enfermedad inflamatoria y aumenta la producción de citocinas, se induce la expresión de GR β , la cual desarrolla la resistencia a glucocorticoides a estados enfermos (119).

7.8. El Sistema Nervioso Autónomo como modulador de las citocinas. La activación del sistema endocrino y los cambios consiguientes en la producción de glucocorticoides no

es la única vía por la cual el cerebro puede inducir cambios en el funcionamiento de la respuesta inmune. La comunicación mediante moléculas liberadas por el sistema nervioso directamente en el sistema inmune es igualmente importante. Un descubrimiento central ha sido el de la existencia de terminales autónomas simpáticas en los órganos linfoides (118). De esta forma el sistema nervioso simpático adrenérgico libera catecolaminas que pueden influir a distancia en la respuesta inmune, mientras que las fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas que llegan del cerebro a los órganos linfoides primarios y secundarios hacen contactos parecidos a las sinápsis con macrófagos, linfocitos T y algunos linfocitos B después que estas fibras secretan noradrenalina. Estos contactos entre neuronas con mastocitos, macrófagos y células T se han encontrado también en tejidos somáticos y viscerales, lo cual demuestra que no están limitados a los tejidos linfoides. Se han descrito también innervaciones simpáticas próximas a las células dendríticas o células de Langerhans de la piel y estudios subsiguientes han demostrado su funcionalidad (120). Se sabe que estas fibras son capaces de responder a mediadores solubles de la inmunidad como la IL-1 y de secretar neurotransmisores con actividad en las células inmunocompetentes en respuesta a diferentes estímulos. La administración de IL-1 ocasiona la liberación de noradrenalina en el bazo, en la que interviene el hipotálamo (123), lo cual indica una mediación del sistema simpático en un efecto del SNC en un órgano linfoide. La sección del nervio vago, por ejemplo, puede deprimir la producción de citocinas por los macrófagos del bazo.

Estas fibras nerviosas corren adyacentes a las células del músculo liso de los vasos sanguíneos en los órganos linfoides y son capaces de liberar noradrenalina y Neuropeptido Y, controlando el flujo sanguíneo de estos órganos e influyendo en el tráfico de linfocitos. La innervación noradrenérgica de los tejidos linfoides parece tener un carácter regional y específico; generalmente, las zonas de macrófagos, células T y células plasmáticas son abundantemente innervadas, mientras que las zonas foliculares y nodulares de desarrollo de las células B maduras son pobremente innervadas. También, las fibras noradrenérgicas particularmente en el timo, están asociadas cerca de los

mastocitos, sugiriendo un posible papel humoral de la NE e histamina en el desarrollo de las células T (118).

La rama parasimpática del sistema nervioso autónomo, compuesta por vías colinérgicas, también puede participar en la neuroinmunomodulación. *In vitro*, la acetilcolina inhibe la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias por células mononucleares. *In vivo*, la estimulación eléctrica del nervio vago tiene efectos antiinflamatorios. Estos datos pueden explicarse si se toma en cuenta la existencia de terminales colinérgicas en ganglios linfáticos. Gracias a estos estudios, ya se cuentan con evidencias sólidas de la participación de las dos ramas del sistema nervioso autónomo (simpática y parasimpática), además del sistema endocrino, en la regulación de la respuesta inmune. El papel de esta red reguladora en fenómenos de regulación de la inmunidad por la conducta será el siguiente problema a abordar en esta área de estudio (120).

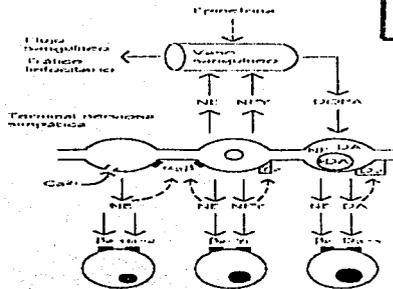
7.9. El receptor adrenérgico. La noradrenalina ejerce sus efectos a través de su receptor, el receptor adrenérgico y numerosas células inmunes incluyendo linfocitos, neutrófilos, células mononucleares, células NK y macrófagos lo expresan. Existen varios tipos de receptores adrenérgicos, pero el β -adrenérgico es el más importante en relación al sistema inmune. Antiguamente se pensaba que la noradrenalina activaba al receptor β -adrenérgico resultando en la supresión de la función inmune. Sin embargo, datos recientes sugieren que la activación del receptor β -adrenérgico modula la función de las células B para proteger contra la progresión de la enfermedad inmune. Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran una participación de la innervación noradrenérgica de los órganos linfoides secundarios en las funciones de las células T y B. De las subpoblaciones Th1 y Th2 de linfocitos T, sólo las Th1 expresan receptores β -adrenérgicos funcionales y responden a agonistas adrenérgicos con un aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico, el cual puede modular la expresión de citocinas como la disminución de TNF- α y el aumento de IL-8. La presencia de agonistas adrenérgicos en estas células ocasiona una disminución en la respuesta proliferativa específica a antígenos y en la producción de INF- γ , así como una reducción de la producción *in vitro* de anticuerpos

IgG2a por células B, isotipo dependiente de citocinas Th1. La expresión de receptores se observa también en los linfocitos T activados. En las células Th1 activadas, la producción de IL-2 se ve alterada por la presencia de agonistas adrenérgicos. La regulación diferencial de la expresión de citocinas Th1 y Th2 podría tener importancia biológica, ya que la noradrenalina proveniente de inervaciones noradrenérgicas periféricas es necesaria en la respuesta de linfocitos Th2, según estudios en modelos animales, como en ratones con inmunodeficiencia severa combinada SCID reconstituídos con poblaciones mononucleares de células B y T. Estos estudios han demostrado también que los receptores β 2-adrenérgicos en células B participan en la regulación simpática de la respuesta inmune. También, destruyendo selectivamente inervaciones noradrenérgicas periféricas con 6-hidroxi dopamina, se encontró que la estimulación noradrenérgica es necesaria para el mantenimiento de una respuesta primaria y secundaria de anticuerpos IgG-1 (118).

Todos estos estudios sugieren que el sistema simpático tiene la capacidad de influir en el balance Th-1/Th2, lo cual hace posible que resulten inmunomoduladores una serie de estímulos ambientales estresantes que activan el sistema simpático (118-120,124). De hecho evidencias nuevas se hayan en discusión sobre el papel de las catecolaminas en la estimulación de los receptores β 2, que siguen la vía del AMPc-proteína quinasa A, una vía inhibitoria de la producción de citocinas proinflamatorias o de tipo Th1, como la IL-12, el TNF- α e INF- γ por las células presentadoras de antígenos y células T, mientras que estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias o tipo Th2, como la IL-10 y TGF- β (118).

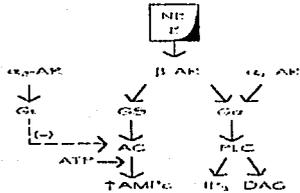
Los resultados de varios estudios funcionales sobre la expresión de receptores dopaminérgicos en varias líneas celulares inmunes ha sugerido que la dopamina puede tener una participación importante en la regulación de la inmunocompetencia. Durante los estados de estrés, la dopamina puede ser liberada en las terminales noradrenérgicas de los vasos sanguíneos, ya que cuando un individuo está expuesto a un estresor que aumenta el tono simpático, esto va acompañado de un incremento en la concentración de la dopamina en el plasma (118).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Esquema 7-5. interfase simpática-inmune

7.10. Vías de señalización y aspectos moleculares de la acción de las catecolaminas. La epinefrina y norepinefrina traducen su información biológica a través de la estimulación de los adrenoreceptores (AR). Los AR activan directamente a las proteínas G heterotriméricas, las que a su vez estimulan enzimas como la adenilato ciclasa (AC) y la fosfolipasa C (PLC) a inducir la producción de segundos mensajeros, como la adenosina-3', 5'-monofosfato cíclico (AMPc) o el inositol 1, 4, 5-trifosfato (IP₃), diacilglicerol (DAG) y Ca²⁺, respectivamente. En general los β-ARs se unen a las proteínas Gs y activan la AC que incrementa el AMPc intracelular, aunque estudios recientes indican que los β-ARs también pueden unirse a las proteínas Gα que activan la PLC, la cual incrementa el IP₃ y DAG. Por otra parte los α₂-ARs se acoplan a las proteínas Gi inhibiendo el AC y subsecuentemente la formación de AMPc, mientras que los α₁-ARs se unen a las proteínas Gα, que como se mencionó aumentan los niveles de IP₃ y DAG. Un resumen de las actividades mencionadas se presenta en el esquema 7-6.



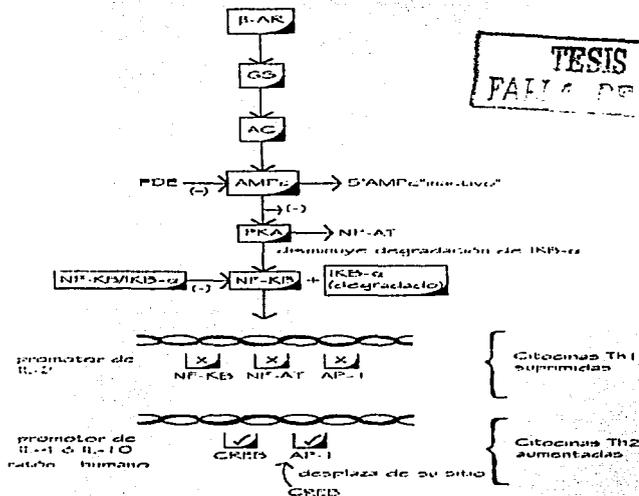
Esquema 7-6. Activación de los receptores adrenérgicos y sus posibles vías de señalización intracelulares.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Al generarse el AMPc a partir de la vía de los β -ARs, se activa la protein cinasa A (PKA) que modula la actividad de factores de transcripción mediante su estado de fosforilación. El AMPc es controlado por la actividad de la AC porque cataliza la conversión de ATP a AMPc y por otro lado por la fosfodiesterasa (PDE) que degrada el AMPc catalizando la unión 3'fosfodiester para formar 5'AMPc que es inactivo. Varios estudios han mostrado que inhibiendo la PDE disminuye la producción de algunas citocinas como la IL-12, TNF- α y INF- γ , y el NO, indicando que el AMPc juega un papel muy importante en la producción de citocinas pro-inflamatorias.

Cuando se incrementa la cantidad de AMPc se inhibe la activación del NF- κ B, probablemente retardando la degradación del I κ B- α . Este hecho tiene consecuencias en la producción de citocinas ya que por ejemplo, el promotor para la IL-2 tiene lugares de unión para los factores de transcripción NF- κ B, NF-AT y AP-1, y entonces se ve afectado por el AMPc, mientras citocinas como la IL-4 de ratón o la IL-10 humana no se ven afectadas y esto coincide con el hecho de que el promotor de estas citocinas no tiene lugares de unión para NF- κ B y si para otros factores como CREB y AP-1. Por otra parte el CREB un sustrato del PKA se une y activa un potenciador que contiene secuencias que contienen elementos que responden al AMPc (CRE), en este proceso también interviene calcio. A través de este mecanismo, el AMPc puede aumentar la

transcripción de citocinas como la IL-10 y la IL-6. Por lo que aunado a esto, otros experimentos en animales y en humanos sugieren que las catecolaminas, actuando a través de la vía β -ARs-AMPC suprimen la respuesta tipo Th1 pero potencian la producción de citocinas Th2 (118). Ver el esquema 7-7.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esquema 7-7. Posible ruta por el cual las catecolaminas cambian del tipo de citocinas Th1 a Th2.

7.11. Estrés, sustancia P y citocinas proinflamatorias.

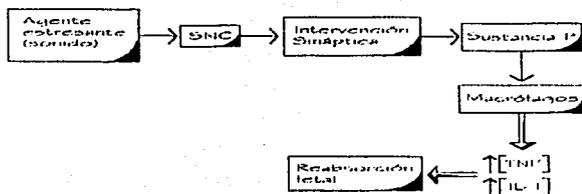
Varias evidencias muestran que la sustancia P (SP), un péptido neurotransmisor que se libera en las terminaciones de los nervios del sistema nervioso autónomo simpático, puede mediar al menos en parte un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias. En el caso del aumento en la IL-6,

la mediación de la SP ha quedado demostrada con el modelo de estrés por inmersión en agua fría. En este tipo de estrés aumenta la producción de IL-6 por macrófagos peritoneales en respuesta al lipopolisacárido (LPS), en forma paralela a un aumento en los niveles de SP en fluido peritoneal y a una reducción de los niveles del neurotransmisor en los tejidos peritoneales. El origen nervioso de la SP se demostró bloqueando este efecto al destruir con capsaicina las fibras nerviosas liberadoras de este péptido (125).

Existen otras evidencias de la posible participación de la SP en los efectos proinflamatorios del estrés. Por ejemplo se sabe que la inervación peptidérgica es necesaria para la inflamación local en la artritis reumatoide y la SP ocasiona *in vitro* la producción de citocinas proinflamatorias, prostaglandina E y tromboxano B2 por macrófagos, así como la desgranulación de basófilos. Estas evidencias hay que sumarlas a la participación de la SP en los mecanismos de inflamación neurogénica y la desgranulación de células cebadas de la piel inducida por estrés agudo en ratas que involucra a la neurotensina y la SP. También se ha propuesto que la sustancia P durante estados de estrés, posiblemente esté involucrada en el empeoramiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, dos enfermedades que presentan citocinas proinflamatorias (120).

7.12. Modelo de aborto por estrés. Este modelo es un caso bien demostrado de comunicación neuroinmune en ratones y es posiblemente mediado por la sustancia P y las citocinas proinflamatorias. El aborto experimental en ratones es inducido por la aplicación de un sonido intenso durante 24 horas a hembras recién preñadas y se sabe que la reabsorción se debe a un proceso inflamatorio específico contra embriones. Requiere de la presencia de SP proveniente de fibras nerviosas en el útero y su presencia está correlacionada con un aumento local de los niveles de TNF- α y una reducción del TGF- β . Se sabe también que la IL-1 también está involucrada en este proceso, pues su bloqueo, al igual que el bloqueo de la TNF- α reduce significativamente el efecto abortivo del estrés. Es posible que los macrófagos locales o

las células del endometrio, posiblemente estimuladas por SP, participen en la producción de estas citocinas. Todas estas evidencias experimentales sugieren la existencia de una vía de comunicación neuroinmune, mediada por neurotransmisores y citocinas, en el aborto por estrés. La existencia de esta vía es importante porque otras vías de comunicación neuroinmune de este tipo podrían estar participando en otros casos de neuroinmunomodulación. El papel de otros neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas y citocinas deberá de ser investigado (120).



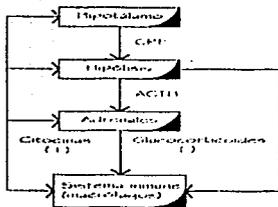
Esquema 7-8. Modelo de la ruta de inmunomodulación posiblemente involucrada en el aborto inducido por estrés.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO 8 RELACIONES CITOCINAS-ESTRÉS

8.1. Introducción. Ya se ha mencionado en los capítulos anteriores que la respuesta hormonal del estrés puede facilitar o suprimir la producción de citocinas por el sistema inmune. En este capítulo trataremos de como la producción de citocinas por el sistema inmune, ya sea por ejemplo durante el curso de una reacción inflamatoria, puede influir sobre la respuesta de estrés, principalmente mediante la estimulación del eje HHA.

Como ya se ha mencionado, los sistemas nervioso e inmune comparten una relación mutuamente interactiva que promueve varias formas de adaptación psicológica y de comportamiento cuando se hace frente a disturbios de la homeostasis.



Esquema 8-1. Citocinas-Estrés.



La respuesta de alarma de estrés puede ser inducida por el aumento en la producción de algunas citocinas pro-inflamatorias que (en el curso de infecciones o de cualquier clase de daño tisular) pueden influir sobre la liberación de hormonas hipotálamicas como el CRF o, más directamente, sobre la glándula pituitaria en donde también estimulan la producción de algunas hormonas como la ACTH. Por lo general, en seguida de un aumento en la producción de citocinas pro-inflamatorias IL-1 e IL-6 (por ejemplo, en el

curso de una infección grave), se activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, estimulando la liberación de hormonas, junto con un aumento en la capacidad de respuesta de la glándula a péptidos hipotalámicos.

A continuación, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, esas hormonas producidas en exceso pueden actuar sobre el sistema inmune y modificar a su vez la síntesis de las citocinas que iniciaron la respuesta. Es decir, las relaciones entre el estrés y las citocinas son bidireccionales (128).

8.2. Penetración de las citocinas al hipotálamo y la glándula pituitaria. Después de una infección por bacterias Gram-negativas, sus endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) estimulan los receptores TLR de los macrófagos (129,130) e inducen la síntesis y liberación de citocinas, que podrían circular a través del flujo sanguíneo y penetrar en las áreas del cerebro; los detalles de cómo las citocinas penetran al cerebro se analizarán a continuación y actualmente se encuentra en discusión.

Se han propuesto varios modelos de cómo podría el cerebro detectar dichas citocinas. Un modelo implica que el cerebro posee receptores específicos para la IL-1 proveniente de la sangre (vía hematogena) donde la barrera hematoencefálica está reducida como la eminencia media y en el órgano vasculoso de la lamina terminal (OVLT). Otro modelo propone una transmisión de señales neurales de origen periférico, inducidas por la IL-1 sistémica, hasta el SNC. A pesar de que la presencia de la vía hematogena explicaría la presencia de receptores a citocinas en numerosas zonas del cerebro incluyendo el hipotálamo, numerosas evidencias favorecen la existencia de una vía neural de comunicación o por lo menos, la coexistencia de los dos mecanismos.

Con mejores evidencias, se ha estudiado a fondo la existencia de un sistema de transporte de la IL-1 a través de los capilares cerebrales mediado por un acarreador saturable y de cierta especificidad, pero la importancia fisiológica de este modo de transporte no se ha demostrado. Se ha propuesto la participación del endotelio vascular

como interfase activa entre la sangre y el SNC, sin que ocurra un paso de la IL-1 al cerebro. La función del endotelio sería liberar sustancias como las prostaglandinas en el lado cerebral de la Barrera Hematoencefálica, como efecto de la unión de la IL-1 a sus receptores en el lado sanguíneo.

Por otro lado, también conviene reconocer que la hipótesis de que la comunicación entre el sistema inmune y el SNC es mediada por el sistema nervioso periférico ha ganado mucho respaldo gracias a diferentes evidencias, que muestran nuevamente la relación entre las citocinas y el SNC. Ya que la vagotomía subdiafragmática reduce varios efectos de la IL-1 y por la alta densidad de sitios de unión específicos para IL-1 en los paraganglios vagales, estructuras que rodean a las terminales del vago, se ha integrado un modelo según el cual la IL-1 es detectada en los paraganglios vagales, uniéndose a sus receptores específicos, generándose una señal neural que activa entonces al eje HHA y ocasiona los demás efectos de la fase aguda. Un aspecto interesante es que este modelo es compatible con la existencia de receptores para IL-1 en distintas estructuras del cerebro. El LPS y la IL-1 misma, administrados sistémicamente, inducen la expresión de IL-1 β en el SNC, el cual se cree que actúa como relevo entre la señal vagal y los eventos centrales.

Cabe aclarar que las otras vías de comunicación no quedan excluidas, pues la vagotomía no bloquea totalmente la fiebre y la conducta de enfermedad inducidas con el LPS y tampoco suprime completamente la capacidad de la IL-1 de generar los efectos propios de la respuesta de fase aguda. La existencia de diferentes vías se podría explicar por una participación en efectos centrales diferentes como en el núcleo paraventricular del hipotálamo que es estimulado tanto por señales neurales originadas vagalmente como por IL-1 de origen central y prostaglandinas, constituyendo una posible encrucijada entre las vías hematogénica y neural.

Queda por aclararse la participación de la IL-6 y el TNF- α a una comunicación por vía neural, pues se ha encontrado expresión de IL-6 y de su receptor en ganglios sensoriales y simpáticos de la rata, inducibles por la presencia de TNF- α (120,130).

Por otra parte, conviene mencionar que las citocinas son también producidas en la glándula pituitaria anterior (131) y por los elementos gliales dentro del cerebro como los astrocitos, los oligodendrocitos y las células de la microglia (132), se ha observado que en presencia del LPS puede incrementar la producción de IL-6. También algunas neuronas que están localizadas en el núcleo paraventricular tienen axones que se proyectan hacia la eminencia media, así que la liberación de IL-1 β por estas neuronas puede alcanzar el lóbulo anterior y la circulación periférica; también en el área preóptica dorso lateral, el hipotálamo anterior y algunos axones cortos que no podrían alcanzar la eminencia media se encontró un sistema neuronal inmunoreactivo, en el cual se produce la síntesis de IL-1 α . De esta forma las citocinas producidas por las células gliales, las neuronas y las células de la pituitaria anterior podrían actuar a nivel del hipotálamo, dentro del cerebro en las neuronas con receptores para citocinas o en la pituitaria anterior donde producen sus efectos (3,59,131).

8.3. Efectos de algunas citocinas en el hipotálamo.

- a) Interleucina-1: En el modelo de infección con virus de Newcastle, un virus que afecta fatalmente a las aves (120) se han observado niveles elevados de glucocorticoides asociados a un aumento en los niveles de ACTH de origen hipofisario. En este experimento se demostró que estos efectos están mediados por la IL-1 producida por células mononucleares de la sangre en respuesta al virus. Entonces como la IL-1 es capaz por sí misma de activar al eje HHA, es considerada como el más probable estimulador endócrino de origen inmune. Por otra parte, la activación hipofisaria-adrenal en respuesta a la IL-1 es mediada por la secreción del factor liberador de la hormona adrenocorticotrópica (CRF) en el hipotálamo. Todos estos estudios demuestran plenamente que los cambios endocrinos mencionados se deben a una activación del eje HHA por la IL-1, la cual puede provenir de la respuesta inmune a una infección.

Además de la IL-1, que ha sido la citocina más estudiada, el TNF- α y la IL-6 también son capaces de ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de glucocorticoides, asociado a un aumento de CRF en el hipotálamo, de ACTH en la hipófisis y de una estimulación de las glándulas adrenales. Del mismo modo, se sabe que el sitio de acción de la IL-1 no es solamente el SNC. Se ha demostrado que la IL-1 puede estimular directamente las adrenales (120,131).

Otros efectos de la IL-1 incluyen el incremento de la temperatura, de GH y de PRL, mientras que reduce los niveles de TSH. Sin embargo dentro de estos efectos solo la fiebre alta ha sido observada a dosis altas. Este fue el primer ejemplo de curva de dosis-respuesta en forma de campana, posiblemente mediada por prostaglandinas, como veremos más adelante (131).

- b) Factor de necrosis tumoral: También esta citocina es capaz de estimular la liberación de ACTH, GH y PRL, al mismo tiempo que inhibe la secreción de TSH. Sin embargo su efecto para aumentar la temperatura y su capacidad para liberar ACTH y GH es menor que la obtenida con la IL-1. De este modo el TNF- α puede producir el mismo patrón de secreción hormonal que la IL-1, pero es menos potente.
- c) Interleucina-6: Es capaz de elevar la temperatura corporal y este cambio va acompañado de un incremento en plasma de ACTH; el TSH se encuentra significativamente reducido, pero el PRL, GH y los niveles de gonadotropina permanecen inalterados. La IL-6 incrementa la secreción de CRF del tejido hipotalámico medio y como con la IL-1, el efecto no ha sido observado a concentraciones mayores que 10^{12} M. De aquí que haya sido observado un incremento de ACTH en plasma similar al causado por CRF.
- d) Interleucina-2: Esta citocina es secretada por los linfocitos Th1 y estimula la producción de ACTH, PRL y TSH pero inhibe la liberación de FSH, LH y

GH. Estas acciones están mediadas en parte por efecto directo en el hipotálamo, ya que la IL-2 es capaz de estimular la liberación de CRF de la parte media del hipotálamo y al mismo tiempo inhibir la secreción de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Más aún estimula la liberación de somatostatina y bloquea la inducción de GRH por dopamina. Esta citocina es diferente a las demás por su capacidad de estimular la TSH e inhibir la GH, LH y FSH.

- e) Interferón- γ : Estimula la producción de ACTH acompañada de la inhibición retardada de GH y TSH, y no tiene efecto sobre la PRL, pero presenta el mismo efecto de dosis-respuesta en forma de campana como la IL-1. Además estimula a la somatostatina de la parte media del hipotálamo e incrementa levemente la temperatura.
- f) Timocina- α 1: Es el primer péptido tímico sintetizado y produce un decremento en la producción de TSH, ACTH, y PRL, pero no existe cambio significativo en la concentración de GH en plasma. Este patrón de respuesta, que al igual que la IL-1 presenta una curva de dosis-respuesta en forma de campana y podría ser debido a una supresión en la secreción de CRF y TRH (131).

Tabla 8-1: Efecto de las citocinas en el hipotálamo

Citocina	Temperatura	CRF	ACTH	GH	PRL	TSH	FSH	LH	STS
IL-1	+	+	+	+	+	-			
TNF	+	+	+	+	+	-			
IL-6	+	+	+			-			
IL-2		+	+	-	+	+	-	-	
INF- γ	+	+	+	-	-	-			+
Timocina α 1		-	-		-	-			

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

8.4. Acciones de algunas citocinas directamente en la glándula pituitaria anterior.

- a) Interleucina-1: Se ha encontrado que la actividad de la IL-1 en la glándula pituitaria es parecida a otras citocinas, sin embargo se necesitan de 1 a 2 horas para llegar a manifestarse. De esta forma, el posible efecto directo de la acción de la IL-1 en la glándula pituitaria es aún controversial (131).

- b) Factor de necrosis tumoral: Después de al menos 1 hora de incubación, la caquectina es capaz de estimular la secreción de ACTH, GH, TSH y PRL. De esta forma se sabe que el TNF- α participa alterando la liberación de hormonas de la pituitaria por acción directa en la glándula durante la infección. Sin embargo, debido a que su acción es relativamente lenta, durante la respuesta aguda a la infección es similar a la causada por alteración en la liberación hipotalámica e inhibidores de las hormonas hipotalámicas, las cuales después afectan la glándula. En cambio, durante la infección crónica, estas acciones en la pituitaria modulan los efectos en la liberación de péptidos hipotalámicos (131).

- c) Interleucina-6: Incubada *in vitro* en las hemipituitarias, al cabo de dos horas la IL-6 incrementa los niveles de ACTH y GH, y provoca un descenso en los niveles de TSH. La IL-6 es un potente estimulante del eje HHA y, como su efecto aumenta la producción de glucocorticoides, algunas la consideran la citocina anti-inflamatoria de mayor efectividad (131).

- d) Interleucina-2: Es el agente más potente que se conoce para actuar directamente en la pituitaria alterando los niveles hormonales. A concentraciones bajas, la IL-2 eleva la PRL y el TSH e inhibe la liberación de FSH, LH y GH de las hemipituitarias *in vitro*. En cambio, a concentraciones más altas induce la liberación de ACTH y a dosis todavía mayores, la respuesta tiende a disminuir a valores casi insignificantes (131).

- c) Interferón- γ : En experimentos *in vitro* no muestra efecto alguno en la liberación de PRL, TSH, y GH, pero a concentraciones mayores estimula la liberación de ACTH. Estudios posteriores revelaron que a concentraciones no muy altas ($10^{-12}M$), el INF- γ también disminuye la liberación de GH de la hipófisis incubadas *in vitro* (131).
- f) Timocina- $\alpha 1$: También causa una liberación dependiente de la dosis de TSH y ACTH, pero no tiene efecto sobre la producción de PRL y GH de las hemipituitarias incubadas *in vitro*. Estimula la producción de LH, mientras que los niveles de FSH permanecen inalterados. Esta timocina ha sido localizada en el hipotálamo y en la pituitaria y puede tener importancia en la neuroinmunoendocrinología. Al igual que en las otras citocinas, los sitios de acción en el hipotálamo y la pituitaria podrían tener importancia en la inducción de cambios en la liberación de hormonas en la pituitaria (131).

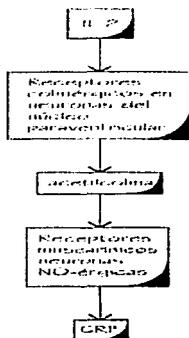
Tabla 8-2. Efecto hormonal de las citocinas en la hipófisis.

Citocina	Hormonas	ACTH	GH	PRL	TSH	FSH	LH
TNF		+	+	+	+		
IL-6		+	+		-		
IL-2		+	-	+	+	-	-
INF- γ		+	-				
Timocina $\alpha 1$		+			+		+

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

8.5. Mecanismo de acción de las citocinas sobre la liberación del CRF. La acción más uniforme de las citocinas es estimular la liberación de CRF, con la excepción de la timocina $\alpha 1$. El mecanismo por el cual la IL-2 induce la liberación de CRF ha sido bien estudiado y en estos estudios se ha demostrado que la acetilcolina y los agonistas colinérgicos inducen la secreción de CRF del hipotálamo *in vitro*, vía los receptores muscarínicos colinérgicos. Una secuencia breve de eventos que podría seguir este mecanismo, es que primero la IL-2 actúe en los receptores colinérgicos de las neuronas

del núcleo paraventricular y la acetilcolina liberada estimula los receptores de tipo muscarínico, estimulando así la liberación de CRF, tal como se encuentra en el esquema 8-2.

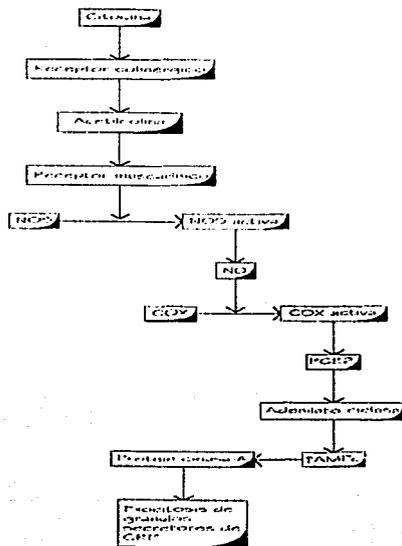


TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Esquema 8-2. Secuencia simplificada de eventos en la liberación de CRF mediante citocinas.

Se cree que las citocinas podrían inducir la liberación de CRF por medio de la síntesis de la sintasa del óxido nítrico (NOS), una enzima que convierte a la L-arginina en L-citruilina y óxido nítrico. Se ha comprobado que la IL-2 actúa en los receptores colinérgicos liberando acetilcolina, la cual actúa en los receptores muscarínicos de las interneuronas (llamadas neuronas NO-érgicas) activando la NOS constitutiva. Esta enzima libera NO, el cual actúa en las neuronas que liberan CRF activando la ciclooxigenasa, la que genera PGE₂, que mediante la activación de la adenilato ciclasa y generación de AMPe, activa la proteína cinasa A, la cual induce la exocitosis de los gránulos secretores de CRF (ver esquema 8-3). También se cree que las neuronas colinérgicas actúan en las neuronas que producen CRF por medio de los receptores muscarínicos que al incrementar el calcio intracelular, conduce a la activación de la fosfolipasa A, lipooxigenasa y epoxigenasa, causando el rompimiento de la membrana

de fosfolípidos y produce PGE₂, que como en el mecanismo anterior produce la liberación de CRF.

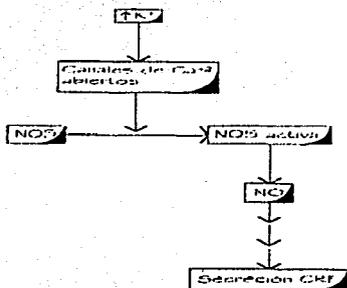


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esquema 8-3. Hipótesis del mecanismo de liberación de CRF por citocinas, mediado por NO.

Un mecanismo de liberación de CRF parecido al inducido por citocinas mediante NO, es el inducido por potasio. Se ha encontrado que este catión a concentraciones altas también incrementa la liberación de CRF, posiblemente abriendo los canales de calcio dependientes del cambio de voltaje en las neuronas NOérgicas para elevar el calcio intracelular, de esta forma se activa la NOS y se genera NO, que al difundirse activa la

ciclooxigenasa interaccionando con el grupo hemo de esta enzima y así por el mecanismo de inducción del NO descrito antes se libera CRF.



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Esquema 8-4. Probable mecanismo de liberación de CRF por ión potasio.

Al igual que con la IL-2, los mecanismos son similares con las otras citocinas como la IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α , ya que también actúan por la vía del NO. Actualmente, se ha estudiado también el mecanismo por cual la IL-6 estimula la liberación de CRF *in vitro* y se cree que está involucrado con el metabolismo del ácido araquidónico, ya que al bloquear a la fosfolipasa A2 con dexametazona inhibe la producción de ACTH. De esta forma los glucocorticoides pueden inhibir la acción de la IL-6 que induce CRF mediante el bloqueo de la síntesis del ácido araquidónico. De la misma forma la α MSH, que tiene importantes acciones antipiréticas y antiinflamatorias, bloquea la liberación de CRF inducida por IL-6 a concentraciones bajas (10^{-13} M). Estas acciones junto con las del ACTH tienen valor terapéutico porque ambas pueden reducir la liberación de CRF y así prevenir las acciones periféricas de las citocinas inducidas (131).

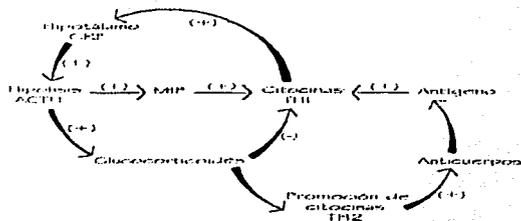
S.6. Mecanismo de acción de las citocinas a nivel de la pituitaria. Existen pocos trabajos realizados sobre los mecanismos de acción de las citocinas a nivel hipofisario. En uno de ellos se refiere al mecanismo por el que el TNF puede alterar la secreción de las

hormonas de la pituitaria, que podría efectuarse a través de los efectos de las prostaglandinas. El TNF suprime el AMPc en la pituitaria y este efecto puede ser bloqueado por la somatostatina, la cual lleva a cabo una estimulación de la liberación de PRL en presencia de TNF. Este mecanismo es causado por la elevación de AMPc en presencia de TNF y somatostatina juntos, debido a que el AMPc es un estimulador, aún no bien conocido de la liberación de PRL por lactótrofos. Es necesario caracterizar el mecanismo de acción de estos efectos y sería interesante observar si el NO juega un rol en las acciones de las citocinas a nivel de la pituitaria (131).

8.7. Circuito de regulación mutua entre el eje HHA y las células productoras de IL-1. Dado que los glucocorticoides regulan la expresión de IL-1, se puede hablar de la existencia de un circuito de regulación mutua entre el eje HHA y las células productoras de IL-1. Esta red tiene una función reguladora de la respuesta inmune en condiciones fisiológicas. Se ha observado que los niveles de corticosterona producidos durante la respuesta inmune a la lisozima, antígeno proteico, dependen de la cantidad de IL-1 producida por los macrófagos del bazo, la cual esta a su vez correlacionada positivamente con la dosis de antígeno. La cantidad de corticosterona endógena regula a su vez la cantidad de anticuerpos producidos contra el antígeno.

Este circuito podría ser más complejo e incluir otros mensajeros, como lo sugiere la activación del eje HHA que da lugar a un aumento sustancial de los niveles plasmáticos del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), debido a que esta citocina se encuentra almacenada en forma granular en las células corticotróficas de la pituitaria anterior y es producida también en las células inmunes. Se ha encontrado que esta citocina tiene importantes acciones pro-inflamatorias e interviene patógenamente en el curso de enfermedades inflamatorias, como en el shock séptico y la artritis. Además de estas acciones, se ha observado que el MIF posee propiedades que antagonizan a los glucocorticoides dentro del sistema inmune y participa en la regulación de varios circuitos endocrinos (133).

La importancia biológica de este circuito de regulación endocrina hace necesario considerar a la acción del sistema nervioso dentro de los mecanismos de regulación de la respuesta inmune (120).



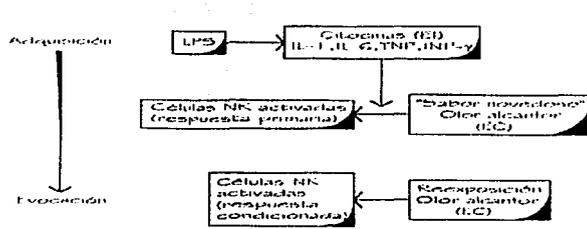
Esquema 8-5. Circuito de regulación mutua entre el sistema inmune y el eje HHA.

TESIS CON
 VALIA DE OBTENER

8.8. Las citocinas como mensajeros aferentes en el condicionamiento conductual de la respuesta inmune. El condicionamiento de la respuesta inmune es uno de los fenómenos que aportan evidencias de la capacidad del SNC de detectar estados de la respuesta inmune por medio de señales generadas por citocinas. Como en todo condicionamiento clásico pavloviano existe un estímulo incondicionado (EI), el que es capaz de ocasionar un efecto como por ejemplo un agente inmunoactivador o inmunosupresor, y un estímulo condicionado (EC) que es un estímulo sensorial, como un olor o un sabor.

La posibilidad de que las citocinas de origen sistémico actúen como estímulos incondicionados es apoyada por el hecho de que el lipopolisacárido inyectado intraperitonealmente que induce la expresión de citocinas como la IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la IL-1, que al ser apareada con un estímulo condicionado como el olor del alcanfor activa las células NK y se puede observar después que solo el olor del alcanfor es capaz de inmunoactivar dichas células, demostrando que las citocinas son capaces de mediar el condicionamiento conductual de la respuesta inmune

(120). La producción de citocinas pro-inflamatorias de una manera condicionada ha sido demostrada utilizando sustancias edulcorantes como estimulantes condicionados.



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Esquema 8-6. Condicionamiento conductual de la respuesta inmune.

Independientemente de estos resultados, resulta importante que la inmunoactivación por medio de citocinas haya sido condicionada en humanos siguiendo un esquema pavloviano y queda por investigarse que citocinas presentes sistémicamente pueden generar señales neuronales asociadas con estímulos sensoriales y así funcionar como estímulos incondicionados. Además, Bermúdez Rattoni ha obtenido resultados de que la lesión bilateral de las amígdalas del cerebro puede interrumpir la estimulación condicionada de la producción de anticuerpos, lo que podría sugerir que la respuesta de estrés esté involucrada como parte de este mecanismo.

8.9. Cambios conductuales. La respuesta de fase aguda consiste en una serie de efectos endocrinos, fisiológicos y conductuales a causa de una reacción inflamatoria. Entre sus signos distintivos, además de la activación del eje HHA, está la fiebre y el síndrome conocido como "la conducta de enfermedad". Esta última consiste en una disminución en el interés para socializar, hipofagia o anorexia, decremento del consumo de agua y otros cambios conductuales. Varios estudios han demostrado la participación de las

citocinas como el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 en la inducción de la conducta de enfermedad y la fiebre, manifestaciones dependientes del sistema nervioso central.

Se cree que la capacidad de las citocinas de dar aviso al cerebro para generar cambios neuroquímicos, neuroendocrinos y conductuales podría explicar los efectos neuropsiquiátricos observados en pacientes tratados con interferones o interleucinas, o en enfermedades como la esquizofrenia, el Alzheimer y otros desordenes psiquiátricos como el pánico, la conducta obsesivo-compulsiva y el autismo.

Más particularmente, en la patogénesis de algunos tipos de depresión (59,120,130), se ha encontrado un incremento de citocinas, principalmente IL-1 β y la IL-1ra que podrían tener un importante papel biológico en el mecanismo depresivo, así como en su tratamiento (134-136). En otros estudios se han hallado incrementadas la IL-2, la IL-18 (137), así como receptores solubles para IL-2 en sangre de pacientes con esquizofrenia. Al mismo tiempo algunos estudios han mostrado que algunas citocinas, particularmente la IL-1, la IL-6 y el TNF se encuentran elevados en suero de pacientes con Alzheimer y se sabe que la IL-1 y la IL-6 aumentan la síntesis de precursores amiloides como el β -APP, que a su vez sintetizan β amiloides causantes de placas y filamentos en el cerebro característicos de la patología de esta enfermedad (59,138). Estos y otros descubrimientos muestran la importancia que tiene la relación de las citocinas con el cerebro en la investigación de los desordenes psiquiátricos.

CAPÍTULO 9 CONCLUSIONES

Resulta muy complejo todavía saber como el cerebro procesa la información de manera tal que ciertos estímulos los clasifique como estresantes y otros no representen peligro alguno. Sin embargo, se acepta actualmente que cuando un estímulo llega al cerebro y no se tiene manera de asociarlo con otro, causa la respuesta conocida como estrés, caracterizada por la liberación de algunas hormonas, principalmente catecolaminas y glucocorticoides. Los mecanismos moleculares por los cuales esta respuesta induce los cambios en la producción de citocinas, apenas está empezando a ser comprendida en estos últimos años. Aunque las investigaciones del estrés datan desde 1936, cuando Hans Selye postuló su "Síndrome general de adaptación".

De las tres etapas de este síndrome, la primera representa una situación de alarma donde el organismo tiene que movilizar todos los recursos energéticos necesarios para hacer frente a la situación, caracterizada por altos niveles de catecolaminas. Luego si persiste el estímulo estresante, el individuo pasa por una segunda etapa, de adaptación, donde la concentración de glucocorticoides todavía no es muy alta, pero el nivel de catecolaminas sí, causando un mayor consumo de oxígeno y glucosa necesarios para asegurar la perfusión sanguínea en órganos vitales como el corazón, cerebro, pulmones y músculos esqueléticos.

Con respecto a la respuesta de estrés en esta etapa sobre el eje reproductivo (ver esquema 6-5), tanto el CRF como el cortisol empiezan a tener efectos inhibitorios en la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), el estradiol y la testosterona. En el eje tiroideo (ver esquema 6-6), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se ve inhibida por la somatostatina (estimulada por la CRF) y por los glucocorticoides; y en el eje del crecimiento (ver esquema 6-7), la hormona del crecimiento (GH) se ve inhibida también por la somatostatina y el cortisol.

Tales cambios nos dan a pensar que la respuesta de estrés conduce a una reorganización de los recursos energéticos, dando prioridad a los procesos que suponen un beneficio a corto plazo e inhibiendo todos los procesos metabólicos que implican un gasto de energía, como la reproducción, el crecimiento o el incremento de la velocidad del metabolismo por las hormonas tiroideas.

Debido a que el estrés agudo representa un mecanismo normal defensivo de adaptación que un organismo utiliza para hacer frente a situaciones de alarma, no puede ser visto como un padecimiento. Es muy importante saber la diferencia porque generalmente cuando se usan fármacos ansiolíticos para tratar de remediar una crisis por estrés, se consigue más rápido la dependencia a estos fármacos, que la solución al problema original.

Por otra parte, el sistema inmune ya no puede ser visto sin tomar en cuenta al sistema neuroendocrino, ya que existe una comunicación bidireccional entre dichos sistemas. Se ha encontrado que las células inmunes además de producir citocinas, son capaces de sintetizar neurotransmisores y hormonas, al mismo tiempo que algunas células nerviosas y endocrinas también pueden secretar citocinas.

Además de que las interacciones entre los sistemas neuroinmunoendocrino se encuentran a nivel celular, se ha observado que algunas hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos controlan directa o indirectamente al sistema inmune, y las citocinas no solo regulan el tipo de respuesta que el sistema inmunitario utilizará para hacer frente a los agentes externos extraños, sino que también influyen en los mecanismos de control psico-neuro-endocrino mediante la estimulación de la respuesta de estrés en los diferentes niveles del eje amígdala-hipotálamo-hipófisis-adrenales.

El mecanismo por el que las citocinas inducen la respuesta de estrés todavía no ha sido dilucidado. Sin embargo, existen pruebas de que podrían estar involucrados los receptores colinérgicos y muscarínicos, el óxido nítrico (NO), la prostaglandina E2 (PGE2) y el AMPc durante este proceso. Independientemente del mecanismo, a nivel del hipotálamo algunas citocinas como la IL-1, el TNF, la IL-6, la IL-2 y el INF- γ pueden estimular la liberación de

CRF, el cual es el punto de control desde donde se desencadena toda la respuesta de estrés. En cambio, a nivel de la hipófisis todas las citocinas antes mencionadas estimulan la respuesta de estrés pero a través de la liberación de la ACTH. En el caso particular de la timocina $\alpha 1$ que es capaz de suprimir al CRF en el hipotálamo, puede también estimular la respuesta de estrés a nivel de la hipófisis, liberando la ACTH y consecuentemente glucocorticoides.

En años recientes, cada vez está mas claro que el resultado de la respuesta inmune depende en gran parte de los niveles relativos de células Th1 y Th2. Así, en una respuesta a patógenos intracelulares existe un aumento de citocinas Th1, mientras que en respuestas alérgicas y ante parásitos extracelulares como helmintos es superior el nivel de las Th2. Un punto importante de esto es la existencia de una regulación cruzada entre Th1 y Th2. Por ejemplo, el INF- γ secretado por las Th1 inhibe la proliferación de las Th2 y la IL-10 secretada por las Th2 inhibe la secreción de IL-2 e INF- γ , citocinas Th1. De esta forma, el estímulo que causan las citocinas pro-inflamatorias sobre el eje HHA es muy importante en el curso de una reacción inflamatoria porque las hormonas del estrés (catecolaminas y glucocorticoides) son capaces de inducir un cambio del patrón de citocinas, del tipo Th1 al Th2, lo cual nos ayuda a comprender mejor los mecanismos de regulación mutua entre el sistema inmune y la respuesta de estrés. Es decir, las citocinas pro-inflamatorias por medio de la estimulación de la respuesta de estrés suprimen su propia secreción, promoviendo la producción de citocinas anti-inflamatorias, y así el sistema inmune cambia la forma de enfrentar al agente patógeno, cambiando de su tipo de respuesta celular, destinada a responder a parásitos intracelulares (como virus, protozoos y algunas bacterias) a una respuesta humoral, mas apropiada a responder a bacterias extracelulares y helmintos.

Este cambio de citocinas hacia un patrón de tipo Th2, inducido por la respuesta de estrés es un mecanismo que puede usar un organismo para reestablecer la homeostasis y así controlar el equilibrio de citocinas Th1/Th2, después de que una reacción inflamatoria desvía este balance hacia un patrón de tipo Th1. Sin embargo, si el individuo no puede eliminar al factor estresante o existe otro factor que provoca que la respuesta de estrés incremente, el cuerpo entra en una fase de desgaste, donde el cambio de patrón de citocinas

pro-inflamatorias a anti-inflamatorias inducido por las hormonas del estrés podría tener profundos efectos en la susceptibilidad de dicho organismo a una infección y/o empeorar el curso de ella, por ejemplo, en la infección por *Helicobacter pylori* que es la causa más frecuente de gastritis crónica. El incremento en las hormonas de estrés junto con un aumento local de histamina podría permitir o empeorar la infección por esta bacteria al cambiar a un patrón de tipo Th2 (139). De igual manera, las catecolaminas y glucocorticoides a través de la inhibición selectiva de la inmunidad celular podría aumentar el riesgo de un individuo a infecciones respiratorias agudas, causadas por los virus del resfriado común (140).

En otros casos, donde el causante del cuadro patológico es la exagerada concentración de citocinas, como por ejemplo en algunas reacciones alérgicas, donde las citocinas presentes son de tipo Th2 o en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, donde el tipo de citocinas presentes son de tipo Th1. Se ha encontrado, que el cambio de patrón inducido por la respuesta de estrés sobre la producción de citocinas, ya sea pro-inflamatorio, como en el inducido por la sustancia P o anti-inflamatorio, como el inducido por catecolaminas y glucocorticoides, lleva a que el sistema inmunitario de una respuesta que empeora el cuadro de la enfermedad.

Debido a que el estrés a través de sus hormonas puede cambiar el balance, ya sea hacia un patrón de tipo Th1 o uno Th2, podrían diseñarse fármacos capaces de controlar el circuito de regulación mutua entre la respuesta de estrés y el sistema inmune a conveniencia, y así reestablecer el equilibrio perdido durante las enfermedades. Podrían estos fármacos encaminar al sistema inmune hacia el patrón de respuesta que convenga en una determinada enfermedad.

Existen numerosos fenómenos de regulación mutua entre sistema inmune y sistema nervioso y sus mecanismos son poco conocidos. En los últimos años se ha comprobado que las citocinas tienen un papel central en la regulación de la respuesta inmune y que participan activamente sobre las actividades del sistema nervioso. Por estas razones, en este trabajo se revisa su participación en dos mecanismos de psico-neuro-inmuno-endocrinomodulación.

Por un lado se revisa la literatura publicada recientemente sobre como el sistema neuroendócrino influye sobre el sistema inmunológico. Es conocido que diferentes tipos de señales que llegan al cerebro (visuales, táctiles, o emocionales) pueden conducir al hipotálamo a secretar el factor liberador de la corticotropina (CRF). Este CRF estimula a la hipófisis a liberar al sistema circulatorio la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual estimula la corteza adrenal a producir hormonas glucocorticoides. Estas hormonas constituyen el principal componente de la respuesta de estrés y ejercen una combinación de efectos sobre las respuestas inmunes. Por ejemplo, inhiben la respuesta proliferativa de los linfocitos ante estímulos antigénicos o mitógenos, descendiendo las respuestas de los linfocitos a las citocinas, suprimiendo la actividad lítica de las células NK (*Natural Killer*), o interfiriendo la respuesta humoral a una variedad de antígenos.

Por otro lado, también se revisa la literatura publicada sobre como el sistema inmune también manda señales al sistema nervioso central. En algunos casos se trata de la producción de hormonas neuropeptídicas (principalmente ACTH y β -endorfina) por los linfocitos. Pero en la mayor parte de los casos, esas señales son citocinas pro y anti-inflamatorias producidas por linfocitos y macrófagos. Las citocinas pueden activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) e inducir no solamente una respuesta de

estrés, sino también cambios conductuales durante la respuesta de fase aguda, posiblemente utilizando al nervio vago como vía para su detección por el sistema nervioso central. En determinadas ocasiones, las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), así como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) estimulan al hipotálamo, induciendo un efecto pirógeno, que se manifiesta como fiebre, y la liberación de ACTH, aunque también pueden actuar sobre otras regiones del cerebro y sobre glándulas del sistema endocrino como la hipófisis. En otros casos, las citocinas se pueden producir dentro del cerebro. Las citocinas no solo pueden modificar las distintas funciones del cerebro sino que participan en el inicio y el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

En este trabajo se hace un recuento de los hallazgos recientes sobre la interacción bidireccional que existe entre la producción de citocinas y la respuesta de estrés.

1. Klarlund, B.P. and Hoffman-Goetz, L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiol Rev* 80: 1055-1081, 2000.
2. Madden, K. and Felten, D.L. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 75: 77-106, 1995.
3. Black, P.H. and Garbutt, L.D., Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research* 52: 1-23, 2002.
4. Stead, R.H. Nerve remodelling during intestinal inflammation. *Ann NY Acad Sci* 664: 443-55, 1992.
5. McKay, D.M. and Bienenstock, J. The interaction between mast cells and nerves in the gastrointestinal tract. *Immunol Today* 15(11): 533-8, 1994.
6. Baluk, P. Neurogenic inflammation in skin and airways. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2(1): 76-81, 1997.
7. Nordlind, K., Libing, C., Ahmed, A.A., Ljungberg, A. and Lidén, S. Immunohistochemical localization of interleukin-6-like immunoreactivity to peripheral nerve-like structures in normal and inflamed human skin. *Ann NY Acad Sci* 762: 450-1, 1995.
8. Zhong, J. and Heumann, R. Lesion-induced interleukin-6 mRNA expression in rat sciatic nerve. *Ann NY Acad Sci* 762: 488-90, 1995.
9. Eiguchi, K. y Soneira S.G. Psiconeuroinmunoendocrinología en enfermedades autoinmunes (LES). *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica AAIC* 33, Suplemento 1: S8-S16, 2002.
10. Bauer-Wu, S.M. Psychoneuroimmunology, Part I: Physiology. *Clinical Journal of Oncology Nursing Integrated care*, 6(3): 167-170, 2002.
11. Bloom, F.E. and Lazerson, A.. Brain, mind, and behavior (2nd ed.). New York: W.H. Freeman. 1988.

12. Guyton, A.C. Basic neuroscience: Anatomy and physiology (2nd ed.). Philadelphia: Saunder. 1991.
13. Felten, D.L., Felten, S.Y., Carlson, S.L., Olschowka, J.A., and Liunat, S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *Journal of immunology*, 135: 755-765, 1985.
14. Felten, S., and Felten, D. Innervation of lymphoid tissue. In R. Ader, D.L. Felten, and S. Cohen (Eds), *Psychoneuroimmunology* (2nd Ed.), p. 27-69. San Diego, C.A: Academic Press. 1991.
15. Bishopric, N.H., Cohen, H.J., and Lefkowitz, R.J. Beta adrenergic receptors in lymphocyte subpopulations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 65: 29-33, 1980.
16. Madden, K.S., and Livnat, S. Catecholamine action and immunologic reactivity. In R. Aden, D.L. Felten, and Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (2nd Ed.), p. 283-310. San Diego, C.A: Academic Press. 1991.
17. Carlson, S.L., Brooks, W.H., and Roszman, T.L. Neurotransmitter Lymphocyte interactions: dual receptor modulation of lymphocyte proliferation and cAMP production. *J Neuroimmunol* 24: 155-162, 1989.
18. Katz, P., Zaytoun, A.M., and Fauci, A.S. Mechanisms of human cell-mediated cytotoxicity. I. Modulation of natural killer cell activity by cyclic nucleotides. *Immunopharmacology* 129: 287-296, 1982.
19. Maisel A.S., Harris C, Rearden C.A., and Michael M.C. Beta-adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 82: 2003-2010, 1990.
20. Dan, G. and Lall, S.B. Neuroendocrine modulation of immune system. *Indian Journal of Pharmacology* 30: 129-140, 1998.
21. Straub, R.H., Hermann, M., Berkamiller, G., Fraueholz, T., Lang, B., Scholmerich, J, et al. Neural regulation of IL-6 secretion in murine spleen: adrenergic and opiodergic control. *J Neurochem* 68: 1633-9, 1997.
22. Bajpai, K., Singh, V.K., Dhawan, V.C., Haq, W., Mathur, K.B., Agarwal, S.S. Immunomodulation by two potent analog of metenkephalin. *Immunopharmacol* 35: 213-20, 1997.

23. Kjaer, M. and Dela, F. Endocrine responses to exercise and immune function, edited by Hoffman, Goetz. Boca Raton, F.L: CRC, p. 1-20, 1996.
24. Kappel, M., Hansen, M.B., Diamant, M., Jorgensen, J.O., Gyhrs, A., and Pedersen, B. K. Effects of an acute bolus growth hormone infusion on the human immune system. *Horm Metab Res* 25: 579-585, 1993.
25. Lipton, J.M., Catania, A. Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulators alfa-MSH. *Immunol Today* 18: 140-45, 1997.
26. Benitez-King, G. Melatonina: del conocimiento básico a la aparición clínica en psiquiatría. *Salud Mental* 22: 57-61, 1999.
27. Reiter, R.J., Poeggeler, B., Tan, D., Chen, L., Manchester, L.C., Guerrero, J.M., Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 15: 103-115, 1993.
28. Reiter, R.J., Cabrera, J., Sainz, R.M. Mayo, J.C., Manchester, L.C., Tan, D.X. Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and Parkinsonism. *Ann NY Acad Sci* 890: 471-85, 1999.
29. Currier, N.L., Sun, L.Z., Miller, S.C. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. *J Neuroimmunol* 104(2): 101-8, 2000.
30. Maestroni, G.J., Covacci, V., Conti, A. Hematopoietic rescue via T-cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 54(9): 2429-32, 1994.
31. Maestroni, G.J., Conti, A., Pierpaoli, W. Role of the pineal gland in immunity: II Melatonin enhances the antibody response via an opiate mechanism. *Clin exp Immunol* 68: 384-391, 1987.
32. Maestroni, G.J., Conti, A., Pierpaoli, W. The pineal gland and the circadian, opiate mechanism, immunoregulatory role of melatonin. *Ann NY Acad Sci* 496: 67-77 1987.
33. Barjavel, M.J., Mamdouh, Z., Raghbati, N., Bakouche, O., Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J Immunol* 160 (3): 1191-7, 1998.

34. García-Maurino, S., Gonzalez-Haba, M.G., Calvo, J.R., Rafil-El-idrissi, M., Sanchez-Margalet, V., Goberna, R., Guerrero, J.M. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN- γ production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol* 159 (2): 574-81, 1997.
35. Maestroni, G.J. The photoperiod transducer melatonin and the immunohematopoietic system. *J Photochem Photobiol* 43(3): 186-92, 1998.
36. García-Maurino, S., Pozo, D., Carrillo-Vico, A., Calvo, J.R., Guerrero, J.M. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life Sci* 65(20): 2143-50, 1999.
37. Morrey, K.M., McLachlan, J.A., Serkin, C.D., Bakouche, O. Activation of human monocytes by pineal hormone melatonin. *J Immunol* 153(6): 2671-80, 1994.
38. García-Maurino, S., Gonzalez-Haba, M.G., Calvo, J.R., Goberna, R., Guerrero, J.M. Involvement of nuclear binding sites for melatonin in the regulation of IL-2 and IL-6 production by human blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* 92(1-2): 76-84, 1998.
39. Maestroni, G.J., Conti, A., Pierpaoli, W. Role of the pineal gland in immunity: III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiate mechanism. *Immunology* 63 (3): 465-9, 1988.
40. Maestroni, G.J., Conti, A. Immuno-derived opioids as mediators of the immunoenhancing and anti-stress action of melatonin. *Acta Neurol* 13 (4): 356-60, 1991.
41. Valdes, M.T. Tesis: Efecto de la melatonina sobre la concentración de péptidos opioides en células del sistema inmune de la rata. Instituto Nacional de Psiquiatría, Facultad de Química, UNAM, México D.F. 2003, p. 1-8, 16-25 y 64.
42. Rabin, B.S., Moyna, M.N., Kusnecov, A., Zhou, D., and Shurin, M.R. Neuroendocrine effects of immunity. In: Exercise and immune Function, edited by L. Hoffman-Goetz. Boca Raton, F.L: CRC, 1996. p.21-38.
43. Cohen, J.J. and Duke, R.C. Glucocorticoid activation of a calcium dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *Immunopharmacology* 132: 38-42, 1984.

44. Kraemer, W.J., Patton, J.F., Knuttgen, H.G., Marchitelli, L.J., Cruthirds, C., Damokosh, A., Harman, E., Frykman, P., and Dziados, J.E. Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to short-duration high-intensity cycle exercise. *J Appl Physiol* 66: 161-166, 1989.
45. Van der Bergh, P., Rozing, J., and Nagelkerken, L. Identification of two moieties of beta-endorphin with opposing effects on rat T-cell proliferation. *Immunology* 79: 18-23, 1993.
46. Morgan, E.L., McClury, M.R., and Janda, J.A. Suppression of human B lymphocyte activation by beta-endorphin. *J Neuroimmunol* 28: 209-217, 1990.
47. Mathews, P.M., Froelich, C.J., Sibbitt, W.L. Jr, and Bankhurst, A.D. Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin. *Immunopharmacology* 130: 1658-1662, 1993.
48. Jonsdottir, I.H., Asca, A., Hoffmann, P., Dahlgren, U.I., Andersson, B., Hellstrand, K., and Thoren, P. Voluntary chronic exercise augments *in vivo* natural immunity in rats. *J Appl Physiol* 80: 1799-1803, 1996.
49. Aranco, B.A., Dowell, T., Diegel, M., and Daynes, R.A. Dihydrosterone exerts a depressive influence on the production of Interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 78: 688-699, 1991.
50. Kanda, N., Tsuchida, T., and Tamaki, K. Testosterone inhibits immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 106: 410-415, 1996.
51. Carr, D.J.J., and Blalock, J.E. "classical" neuroendocrine peptide hormones produced by cells of the immune system. *Brain, Behavior, and immunity*, 2, 328-334, 1988.
52. Ekman, R., Serenius, B., Castro, M.G., Lowry, P.J., Cederlund, A.S., Bergman, O., et al. Biosynthesis of corticotropin-releasing hormone in human T lymphocytes. *Journal of Neuroimmunology* 44: 7-13, 1993.
53. Smith, E.M., Harbour-Mcmenamin, D., and Blalock, J.E. Lymphocyte production of endorphins and endorphin-mediated immunomodulatory activity. *Journal of immunology* 135: 779-782, 1985.

54. Smith, E.M., Morrill, A.C., Meyer, W.J., and Blalock, J.E. Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature* 322: 881-882, 1986.
55. Stephanou, A., Jessop, D.S., Knight, R.A., and Lightman, S.L. Corticotropin-releasing factor like immunoreactivity and mRNA in human leukocytes. *Brain, Behavior, and immunity* 4: 67-73, 1990.
56. Kotenko, S.V. et al. IFN-lambdas mediated antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature Immunology* 4: 69-77, 2003.
57. Sheppard, P. et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature Immunology* 4: 63-68, 2003.
58. Roitt, I.M. and Brostoff, D.M. Immunology, 6 Edition. Ed. Mosby Bracc. Cap. 8. 1997. p. 1-496.
59. Kronfol, Z. and Remick, D.G. Cytokines and the brain: implications for Clinical Psychiatry. *Am J Psychiatry* 157: 683-694, 2000.
60. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pober, J.S. Cellular and Molecular Immunology, 4th Ed. Ed. Saunders, 2000. p. 553.
61. http://www.rndsystems.com/asp/g_sitebuilder.asp?bodyId=223
62. Darnell, J.E., Kerr, I.M. and Stark, G.R. *Science* 264: 1415, 1994.
63. <http://people.hu.edu/gilmore/nf-kb/>
64. Yassen, N.R., Maizel, B., Wang, F. And Sharma, S. Comparative analysis of NFAT (nuclear factor of activated T cells) complex in human T and B lymphocytes. *J Biol Chem* 268: 14285- 14293, 1993.
65. Hutchinson, L.E., McCloskey, M.A. FcεRI-mediated Induction of Nuclear Factor of Activated T-cells. *The Journal of Biological Chemistry* 270(27): 16333-16338, 1995.
66. Aramburu, J., Azzoni L., Rao A., and Perussia, B. Activation and expression of the nuclear factors of activated T cells, NFATp and NFATc in human natural killer cells: regulation upon CD16 ligand binding. *J Exp Med* 182: 801-810, 1995.
67. Boss, V., Talpade, D.J., and Murphy, T.J. Induction of NFAT-mediated transcription by Gq-coupled Receptors in Lymphoid and Non-lymphoid Cells. *The Journal of Biological Chemistry* 271(18): 10429-10432, 1996.

68. <http://memorias.ioc.fiocruz.br/92sup2/3454n1f.html>
69. Holloway, A.F., Rao, S. and Shannon, M.F. Regulation of cytokine gene transcription in the immune system. *Molecular Immunology* 38: 567-580, 2001.
70. Schrader, J.W. Interleukin-3: Structure and Function in Health and Disease, In: The Cytokine Handbook, ed. Thomson, A.W., Academic Press London, p. 4, 22, 23, 25 y 74, 1991.
71. Jeffrey, L.R. Clinical applications of cytokines. Role in Pathogenesis, diagnosis, and Therapy. Edited by Joost Oppenheim, M.D. p.129-142, 1993
72. Dusheiko, G. Side effects of alfa interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 26: 1125-1215, 1997.
73. Schiller, J.H., Storer, B.E., Witt, P.L., Alberti, D., Tombes, M.B., Arzooonian, R., Proctor, R.A., McCarthy, D. Brown, R.R. Voss, S.D. Remick, S.C., Grem, J.L., Borden, E.C. and Trump, D.L. Biological and clinical effects of intravenous tumor necrosis factor- alfa administered three times weekly. *Cancer Res* 51: 1651-1658, 1991.
74. Rosenberg, S.A. The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2: a review. *Ann Surg* 208: 121-135, 1988.
75. Dinarello, C. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin receptor antagonist. *Int rev immunol* 16: 457-499, 1988.
76. García, T. F. Fundamentos de Inmunología. 1ª Edición. Universidad Nacional Autónoma de México. p. 351, 1997.
77. Maier, S.F., Watkins, L.R. Cytokines for psychologists: implications for bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 105: 83-107, 1998.
78. Schafer, M., Mousa, S.A., Stein, C. Corticotropin-releasing factor in anti-nociception and inflammation. *Eur J Pharmacol* 323: 1-10, 1997.
79. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. Immunology, Third Edition. Ed. Mosby. Cap. 13.6. 1993.
80. Guyton, A.C. Fisiología y fisiopatología, Quinta Edición. Ed. Interamericana McGraw-Hill. 1994. p. 271, 479-485, 598 y 602-604.
81. <http://www.eco.uncor.edu/docentes/bender/inflamaci.htm>

82. <http://medweb.bham.ac.uk/http/mod/3/1/a/acute.html>
83. <http://www.nic.sav.sk/logos/books/scientific/node4.html> 1995
84. Mosmann, T.R., Coffman, R.L. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev immunol* 7: 145-173, 1989.
85. Elenkov, I., Papanicolaou, D., Wilder, R., Chrousos, G.P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians* 108: 334-381, 1996.
86. Lee, S.W., Tsou, A-P., Chan, H., Thomas, J., Petrie, K., Eugui, E.M., Allison, A.C. Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin-1 β gene and decrease the stability of interleukin 1 β mRNA. *Proc Nat. Acad Sci USA* 85: 1204-8, 1988.
87. Schimdt, M., Pauels, H-G., Lügering, N., Lügering, A., Domschke, W., Kucharzik, T. Glucocorticoids induce apoptosis in human monocytes: Potential role of IL-1 β . *J Immunol* 163: 3484-90, 1999.
88. Kunicka, J.E., Talle, M.A., Denhardt, G.H., Brown, M., Prince, L.A., Goldstein, G. Immunosuppression by glucocorticoids: Inhibition of production of multiple lymphokines by in vivo administration of dexamethasone. *Cell Immunol* 149: 39-49, 1993.
89. Colotta, F., Re, F., Muzio, M., Bertini, R., Polentarutti, N., Sironi, M., Giri, J.G., Dower, S.K., Sims, J.E., Mantovani, A. Interleukin-1 type II receptor: A decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 261: 472-75, 1993.
90. Ray, A., Prefontaine, K.E. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF- κ B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 752-56, 1994.
91. De Bosscher, K., Schmitz, M.L., Vanden Berghe, W., Plaisance, S., Fiers, W., Haegeman, G. Glucocorticoid-mediated repression of nuclear factor- κ B-dependent transcription involved direct interference with transactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 13504-9, 1997.

92. Vanden Berghe, W., Vermeulen, L., De Wilde, G. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem Pharmacol* 60: 1185-95, 2000.
93. De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joëls, M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Rev* 19: 269-301, 1998.
94. Visser, J., Van Boxel-Dezaire, A., Methorst, D., Brunt, T., De Kloet, E.R., Nagelkerken, L. Differential regulation of interleukin-10 (IL-10) and IL-12 by glucocorticoids in vitro. *Blood* 91: 4255-64, 1998.
95. Moynihan, J.A., Callahan, T.A., Kelley, S.P., Campbell, L.M. Adrenal hormone modulation of type 1 and type 2 cytokine production by spleen cells: Dexamethasone and dehydroepiandrosterone suppress interleukin-2, interleukin-4, and interferon- γ production in vitro. *Cell Immunol* 184: 58-64, 1998.
96. O'Connor, T.M., O'Halloran, D.J., Shanahan, F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. Departments of Endocrinology and Medicine, Cork University Hospital and University College Cork, Cork, Ireland. *QJM* 93(6): 323-333, 2000.
97. <http://medweb.bham.ac.uk/http/depts/path/teaching/foundat/CHRONINF/chronic.html>
98. Fiddler, G.I. and Lumley, P. Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blockers: a review. *Circulation* 81: 169-178, 1990.
99. Ogletree, M.L., Harris, D.N., Greenberg, R., Haslanger, M.F. and Nakane, M. Pharmacological actions of SQ 29, 548, a novel selective thromboxane antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 234: 435-441, 1985.
100. Davis-Bruno, K.L. and Halushka, P.V. Molecular pharmacology and therapeutic potential of thromboxane A2 receptor. *Adv Drug Research* 25: 173-202, 1994.
101. Chanarin, N. and Johnston, S.L. Leukotrienes as a target in asthma. *Drugs* 37: 12-24, 1994.
102. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis Therapeutics CD-ROM Hardman Multimedia / October 1997.
103. <http://medweb.bham.ac.uk/http/mod/3/1/acute.html>

104. Knudsen, P.J., Dinarello, C.A. and Strom, T.B. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin-1 in U937 cells. *J Immunol* 139: 4129-4134, 1987.
105. Zanker, B., Walz, G., Wieder, K.J. and Strom, T.B. Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 49: 183-185, 1990.
106. Arya, S.K., Wong-Staal, F. and Gallo, R.C. Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and gamma interferon Messenger RNA. *J Immunol* 133: 273-276, 1984.
107. Vacca, A., Felli, M.P., Farina, A.R., Martinotti, S., Maroder, M., Screpanti, I., Mecco, D., Petrangeli, D., Franti, L. and Gulino, A. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin-2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med* 175: 637-646, 1992.
108. Almawi, W.Y., Lipman, M.L., Stevens, A.C., Zanker, B., Hadro, E.T. and Strom, T.B. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6 and INF- γ . *J Immunol* 146: 3523-3527, 1991.
109. Suthanthiran, M. and Store, T.B. Renal transplantation. *N Engl J Med* 331: 365-376, 1994.
110. Morris, R.E. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative, and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 6: 39-87, 1992.
111. Makowka, L. Sher, L.S. and Cramer, D.V. The development of brequinar as an immunosuppressive drug for transplantation. *Immunol Rev* 136: 51-70, 1993.
112. Thomas, F.T., Tepper, M.A., Thomas, J.M. and Haisch, C.E. 15-deoxyspergualin: a novel immunosuppressive drug with clinical potential. *Ann NY Acad Sci* 685: 175-192, 1993.
113. Rosalba Terán Flores. Tesis: El estrés y las interacciones entre los sistemas nervioso central e inmune, Capítulo III. UNAM. 2001, p. 20-26.
114. Gómez, G. B. y Escobar, A. Neuroanatomía del estrés. *Rev Mex Neuroci* 3(5): 273-282, 2002.

115. López Calderón A. Estrés. En: Tresguerres JAF (editor). *Fisiología Humana. Interamericana-McGraw-Hill*, Madrid, 1992, p. 1146-1154.
116. Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., Vizi, E.S. The sympathetic Nerve- An Integrative Interface between two supersystems: The Brain and the Immune System 52(4): 595-638, 2000.
117. Chrousos, G.P. Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response. *Annals New York Academy of Sciences*: 311-335, 1997.
118. Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P. and Vizi, E. S. The Sympathetic Nerve- An Integrative Interface between two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacological Reviews* 52(4): 595-638, 2000.
119. Webster, J. I., Tonelli, L. and Sternberg, M. Neuroendocrine Regulation of Immunity. *Annu Rev Immunol* 20: 125-63, 2002.
120. Espinosa, E. y Bermúdez-Rattoni, F. Relación Conducta-Immunidad: el papel de las citocinas. *Revista de Investigación Clínica* 53(3): 240-253, 2001.
121. Correale, J. Mecanismos inmunológicos implicados en la patogénesis de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 31(5): 471-476, 2000.
122. Stryer, L. *Bioquímica*, 4 edición. Ed. Reverté, S.A. España. 1995. p. 1001-1003.
123. Shimizu, N., Hori, T., Nakane, H. An interleukin-1 b-induced noradrenalina release in the soleus is mediated by brain corticotropin-releasing factor: An *in vivo* microdialysis study in conscious rats. *Brain Behav Immun* 7:14-23, 1994.
124. Moneo, I. Regulación de la respuesta inmune en parasitosis. Sesión Plenaria, segunda ponencia. *Centro de Investigación Clínica*. Madrid.
125. Zhu, G.F., Chancellor-Freeland, C., Berman, A.S., et al. Endogenous substance P mediates cold water stress-induced increase in interleukin-6 secretion from peritoneal macrophages. *J Neurosci* 16: 3745-52, 1996.
126. Ursin, H. Stress, Distress and Immunity. *Annals New York Academy of Science* 204-211, 1993.
127. Niess, J.H., Monnikes, H., Dignass, A.U., Klapp, B.F. and Arck, P.C. Review on the influence of Stress on Immune Mediators, Neuropeptides and Hormones with Relevance for Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 65: 131-140, 2002.

128. Kusnecov AW, Rossi-George A, Siegel S. Stress, health and the immune response: reciprocal interactions between the nervous and immune system. En: Berezi I, Gorczynski RM (editores), *Neuroimmune Biology*, volumen1. New Foundations in Biology. Elsevier Science, BV. Amsterdam, 2001, pag. 351-364.
129. Kopp, E.B. and Medzhitov, R. The toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 11(1): 13-8, 1999.
130. Gochler, L.E., Gaykema, R.P.A., Hansen, M.K., Anderson, K., Maier S.F. and Watkins, L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 85, 49-59, 2000.
131. McCann, S.M., Lyson, K., Karanth, S., Gimeno, M., Belova, N., Kamt, A., and Rettori, V. Role of Cytokines in the Endocrine System. *Annals New York Academy of sciences* 741: 50-63, 1994.
132. <http://www.geocities.com/creo1854/neuroglia.htm>
133. Fingerle-Rowson, G. R. And Bucala, R. Neuroendocrine properties of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Immunol Cell Biol.* 79(4): 368-75, 2001.
134. Pollak, Y. and Yirmiya, R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for depression due to a general medical condition, immunotherapy and antidepressive treatment. *Brain Behav Immun* 16(5): 544-, 2002
135. Anisman, H. and Merali, Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 35(1): 2-11, 2003.
136. Licinio, J. and Wong, M-L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular Psychiatry* 4(4): 317-327, 1999.
137. Tanaka, K.F. et al. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Research* 96: 75-80, 2000.
138. http://www.rndsystems.com/asp/g_sitebuilder.asp?bodyId=306
139. Elenkov, I.J., Webster, E., Papanicolaou, D.A., Fleisher, T.A., Chrousos, G.P. and Wilder, R.L. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol* 161: 2586-2593, 1998.

140. Elenkov, I.J., Papanicolaou, D.A., Wilder, R.L. and Chrousos, G.P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: Clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians* 108: 374-381, 1996.
141. Mackay, C.R. Follicular Homing T helper (Th) Cells and the Th1/Th2 Paradigm. *J Exp Med* 192: F31-F34, 2000.

CAPÍTULO 12 ABREVIATURAS

AC: adenilato ciclasa

ACTH: hormona adrenocorticotrófica

ADH: hormona antidiurética

AMPc: adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

AP-1: proteína activadora 1

β -APP: proteína precursora del péptido β -amiloide

AR: adrenorreceptores

ATF: factor activador de la transcripción

ATP: trifosfato de adenosina

AVP: arginina-vasopresina

CBG: globulina que se une a la corticosterona

CBP: proteína de unión a CREB

CCK: colecistocinina

CORT: cortisol

cDNA: DNA complementario

c-Kit: ligando c-Kit

CNTF: factor neurotrófico ciliar

COX: ciclooxigenasa

CRE: elemento de respuesta al AMPc

CREB: proteína de unión a CRE

CRF: factor liberador de corticotropina

CSF: factores estimulantes de colonias

DAG: diacilglicerol

DBH: dopamina β -hidroxilasa

DNA: ácido desoxirribonucleico

DOPA: dihidroxifenilalanina

E: epinefrina

EC: estímulo condicionado

EGF: factor de crecimiento epidérmico

EGR: respuesta de crecimiento temprana

EI: estímulo incondicionado

ERK: proteína cinasa regulada por la señal extracelular

Fe: fragmento cristalizante (una fracción de inmunoglobulina después de ser tratada con proteasas)

FLDS: fascículo longitudinal dorsal de Shütz

FR: formación reticular

FSH: hormona folículo estimulante

GAD: glutámico descarboxilasa

G-CSF: factor estimulante de granulocitos

GFAP: protefna glial fibrilar ácida

GH: hormona del crecimiento

GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

GR: receptor de glucocorticoides

GRE: elemento de respuesta a los glucocorticoides

H: histamina

hCG: gonadotropina coriónica humana

5-HETE: ácido hidroxí eicosatetraenóico

HHA: eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Hsp: proteínas de choque térmico

5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

Ig: inmunoglobulina

IGF-1: factor-1 de crecimiento plasmático de acción insulínica

IL: interleucina

INF- γ : interferón gamma

IP3: inositol 1, 4, 5-trifosfato

JNK: Jun-cinasa (= SAPK)

LAK: linfocina asesina activada

Leu: leucina

LH: hormona luteinizante

LIF: factor inhibidor de leucemias

LPS: lipopolisacárido bacteriano

LT: leucotrieno

LX: lipoxinas

MA: médula adrenal

MAPK: protein cinasa activada por mitógenos

MCP: proteína-1 quimioatrayente de monocitos

M-CSF: factor estimulante de macrófagos

MEL: melatonina

Met: metionina

MIF: factor inhibidor de la migración de macrófagos

MIP-1: proteína-1 inflamatoria de los macrófagos

MR: receptor para mineralocorticoides

MSH: hormona melanocito estimulante

NAT: serotonina N-acetiltransferasa

NDR: núcleo dorsal de raquí

NDV: núcleo dorsal del vago

NE: norepinefrina

NF-AT: factor nuclear de las células T activadas

NF: factor neurotrópico derivado del cerebro

NF-kB: factor nuclear kB

NGF: factor de crecimiento de nervios

NGFI: factor inducible por el NGF

NK: células asesinas naturales (natural killer)

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO: óxido nítrico

NOS: sintasa del óxido nítrico

NPVH: núcleo paraventricular del hipotálamo

NPY: neuropéptido Y

NSAID: anti-inflamatorios no esteroideos

NT: neurotropinas

OSM: oncostatina M

OVL: órgano vasculoso de la lamina terminal

PAF: factor activador de plaquetas

PDE: fosfodiesterasa

PEA: proencefalina A

PG: prostaglandina

PKA: protein cinasa dependiente del AMPc

PKC: protein cinasa dependiente de calcio/fosfolípidos

PLC: fosfolipasa C

POMC: proopiomelanocortina

PRL: prolactina

RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

RSRF: factores relacionados con el SRF

SAPK: protein cinasa activada por el estrés (= JNK)

SCID: inmunodeficiencia severa combinada

SGA: síndrome general de adaptación

SGP: sustancia gris periacueductal del mesencéfalo

SNA: sistema nervioso autónomo

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso parasimpático

SNS: sistema nervioso simpático

SP: sustancia P

SRE: elemento de respuesta al suero

SRF: factor de respuesta al suero

STATs: *Signal Transducer and Activator of Transcription*

STS: somatostatina

T3: triyodotironina

T4: tiroxina

TGF: factor de transformación del crecimiento

TH: tirosina hidroxilasa

TNF: factor de necrosis tumoral

TRH: hormona liberadora de tirotropina

TSH: hormona estimulante de la tiroides

Tyr: tirosina

TX: tromboxano

IUIS: unión internacional de sociedades de inmunología

VIP: péptido vasoactivo intestinal

WHO: organización mundial de salud