

Regulación neuroendocrina del sistema inmune

Diana Caballero Hernández,* Reyes S. Tamez Guerra,* Cristina Rodríguez Padilla,* Patricia Tamez Guerra,* Richard J. Weber,** Ricardo Gómez Flores*

Hasta hace poco tiempo se pensaba que el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmune actuaban en forma independiente. Sin embargo, numerosas investigaciones muestran que esta creencia debe ser abandonada. Las primeras observaciones acerca de las relaciones interdinámicas entre estos dos sistemas se originaron de los estudios que examinaban los eventos iniciados por la exposición a diversas formas de estrés.^{1,2,3} Las alteraciones en el cerebro inducidas por el estrés llevan a la activación de vías de comunicación hacia la periferia, controladas por el cerebro, como lo son la vía hipotalámica-pituitaria-adrenal y el sistema nervioso simpático (SNS). Las hormonas y transmisores liberados por estas vías de comunicación se unen a receptores expresados en las células del sistema inmune (leucocitos), alterando dramáticamente sus funciones. Así, los sistemas nervioso y endocrino regulan al sistema inmune. Además se ha demostrado que las relaciones existentes entre el sistema nervioso central y el sistema inmune son bidireccionales. Esto es, las células inmunes activadas producen citocinas y hormonas que regresan al cerebro a alterar la actividad neural; el cerebro a su vez, produce sustancias que alteran la función inmune (figura 1). Esta comunicación cerebro-sistema inmune tiene mucha relevancia en los procesos infecciosos y en el desarrollo del cáncer.

En la actualidad, el estudio de la regulación bidireccional entre el cerebro y sistema inmune se divide en muchas líneas de investigación diferentes, por ejemplo, los órganos linfoides primarios y secundarios están invadidos por fibras nerviosas noradrenérgicas postgangliónicas y por fibras que contienen neuropéptidos, y las células linfoides expresan adrenoceptores en la superficie celular, así como receptores para muchos neurotransmisores. Se han asociado lesiones discretas en sitios especí-



Fig. 1. Comunicación bidireccional: SNC-Sistema inmune.

ficos centrales autonómicos, con alteraciones en parámetros inmunológicos relevantes. En el aspecto conductual, se sabe que el acondicionamiento clásico de Pavlov puede en efecto aumentar o disminuir las respuestas inmunes y, como ya se había mencionado, el estrés tiene efectos inmunomoduladores tanto en animales como en humanos bajo condiciones naturales y experimentales. Finalmente, los compuestos opioides (de gran empleo como analgésicos y sustancias de abuso) son capaces de mimetizar el efecto del estrés y por lo tanto de modificar los parámetros inmunológicos. Esta revisión pretende describir los circuitos de comunicación entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino.

* Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, UANL.

** University of Illinois College of Medicine at Peoria, Section of Medical Sciences, Department of Biomedical and Therapeutic Sciences.

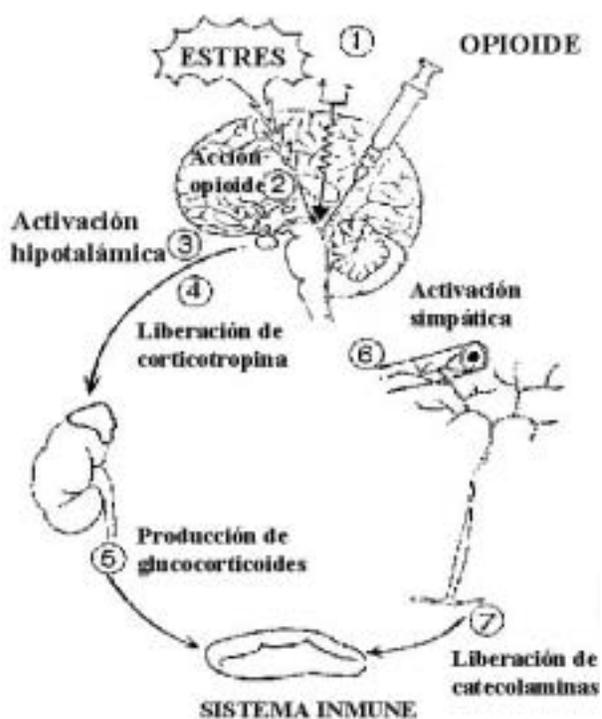
Estrés e inmunidad

Cuando los individuos se ven expuestos a cualquier situación que cause una alteración de la homeostasis, éstos se hallan sujetos a un estrés, lo que resulta en numerosos cambios neurofisiológicos y neuroquímicos a los cuales los individuos deben adaptarse. A su vez, dichos cambios alteran numerosos procesos fisiológicos incluyendo aquellos involucrados en la respuesta inmune.

Los individuos reaccionan al estrés físico, emocional, o biológico mediante una serie de reacciones coordinadas que estimulan a los sistemas inmune y neuroendocrino para proteger al huésped. Dichas reacciones dependen de la naturaleza, intensidad y duración (estímulo agudo, crónico o intermitente) de éste, y del estado de salud del individuo. Si un organismo no es capaz de montar una respuesta en contra del estrés, éste puede ser un factor determinante en la patogénesis de diversas enfermedades que incluyen alteraciones de la condición mental o psiquiátrica (depresión o anorexia nerviosa), del sistema cardiovascular (hipertensión), gastrointestinal (úlceras duodenales o gástricas, e inmune (susceptibilidad a infecciones y cáncer).

Los factores psicosociales y los estímulos del medio ambiente son factores determinantes en la salud y la enfermedad. Hay mucha evidencia que asocia al estrés con susceptibilidad a enfermedades infecciosas. La etapa crítica para la generación de una respuesta inmune hacia un agente infeccioso la constituye la combinación del antígeno, la célula presentadora del antígeno y el linfocito con el receptor específico adecuado, en un microambiente que facilite la expansión clonal del linfocito. La estructura de los órganos linfoides secundarios, y la circulación de linfocitos y células presentadoras de antígeno, están diseñados para optimizar las respuestas inmunes e incrementar las posibilidades de que se asocien el linfocito con receptor específico de antígeno y el antígeno para el cual el receptor es específico. Cualquier situación en la cual se reduzcan las posibilidades de que un linfocito interactúe con el antígeno, va a reducir la eficiencia del sistema inmune.

El estrés altera las características de migración de los leucocitos, modifica la producción de citocinas, y altera el repertorio de receptores presentes en los linfocitos T, debido al efecto que tiene en el desarrollo de estas células.⁴ En forma característica, el estrés induce la activación de la vía



1, la liberación de opioides endógenos por el estrés, la estimulación eléctrica de la materia gris que rodea al acueducto (PAG) del mesencéfalo, o la inyección de opioides exógenos podría resultar en la

2, activación de la vía hipotálamica-pituitaria-adrenal (HPA) con la

3, secreción de la hormona liberadora de corticotropina, seguido de la

4, liberación de corticotropina y la

5, producción de glucocorticoides, supresores de la función inmunológica.

En forma alterna, las etapas 1 y 2 podrían activar 6, al sistema nervioso simpático y estimular a las terminaciones nerviosas del tejido linfóide, lo cual induce la

7, liberación de catecolaminas (epinefrina, dopamina) u otros neurotransmisores asociados con inmunosupresión.

Fig. 2. La vía hipotálamo-pituitaria-adrenal y la activación simpática.

hipotalámica-pituitaria-adrenal y de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Dicha respuesta culmina cuando cesa el estímulo causante del estrés, y el organismo vuelve al estado que tenía antes de iniciarse el estímulo.⁴

Vía hipotalámica-pituitaria-adrenal

El hipotálamo y la pituitaria representan la vía común final que facilita al SNC ejercer control sobre el sistema endocrino; ésta se conoce como la vía hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA). Dicha vía es responsable de la producción de glucocorticoides por la corteza adrenal (figura 2). La liberación de glucocorticoides representa una de las principales respuestas de adaptación al estrés.⁵ Los glucocorticoides son potentes agentes catabólicos que promueven el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, y además movilizan las reservas de energía y sirven como antagonistas fisiológicos de la insulina. Sin embargo, los glucocorticoides son inmunosupresores, particularmente en respuestas inmunes celulares. Por el contrario, se han asociado con incrementos en la producción de anticuerpos, y sobrevivencia y diferenciación de células de timo.⁶

Una excesiva producción de glucocorticoides (mal funcionamiento de la vía HPA, o tumores ectópicos

productores de corticotropina, depresión, estrés, alcoholismo o anorexia) altera el metabolismo y la conducta e induce inmunosupresión, lo cual a su vez puede desencadenar en mayor susceptibilidad a infecciones y cáncer. Por el contrario, una producción deficiente de glucocorticoides (alteración primaria o secundaria de las glándulas adrenales, o resistencia esteroideal en los tejidos huésped), hace al individuo más vulnerable al estrés e incrementa la patogénesis de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y alérgicas.

Los glucocorticoides afectan una amplia variedad de funciones de los leucocitos mononucleares y polimorfonucleares.^{7,8,9} La Tabla I resume los efectos de glucocorticoides en las funciones de los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos, y los linfocitos B y T. Por su parte, los linfocitos producen péptidos neuroendocrinos como la β -endorfina, la hormona liberadora de la corticotropina, y la hormona adrenocorticotrópica o corticotropina (ACTH), las cuales afectan las funciones de las neuronas, las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos B, respectivamente.^{3,10,11,12,13} Además, las respuestas neuroendocrinas a estímulos tales como infecciones o reacciones inflamatorias pueden inducirse por mediadores liberados por células inmunes o inflamatorias activadas.¹⁴

Tabla I. Efecto de los glucocorticoides en las funciones de leucocitos

Función inmune	Monocito/macrófago	Neutrófilo	Linfocito T	Linfocito B
Adhesión	▼	▼	▼	?
Producción de anticuerpos	-	-	-	▲ bd ▼ad
Presentación de antígeno	▼	?	▼	▼
Apoptosis	▲	▼	▲	▲
Quimiotaxis	▼	▼	▼	?
Producción de citocinas	▼	▼	▼	▼
Citotoxicidad	▼	▼	▼	-
Desgranulación	?	▼	-	-
Diapédesis	▼	▼	▼	?
Endocitosis	▼	▼	?	?
Crecimiento y diferenciación	▼	▼	▼	▲ bd ▼ad
Fagocitosis	▲ bd ▼ad	▲ bd ▼ad	-	-
Proliferación	▼	▼	▼	▼
Intermediarios del oxígeno y nitrógeno	▼	▼	?	?
Extensión de membranas	▼	-	-	-

▲, incremento; ▼, supresión; bd, bajas dosis; ad, altas dosis; -, no se aplica.

El sistema nervioso autónomo

Además de la vía HPA, el sistema nervioso autónomo (SNA) también puede regular al sistema inmune. Se ha demostrado innervación simpática y neuropéptidos que se liberan en los sitios de inflamación por los nervios periféricos, lo cual cumple una función parácrina en la regulación de los procesos inflamatorios.¹⁵ El SNA innerva al corazón, los vasos sanguíneos, las vísceras, los músculos, las glándulas exócrinas, algunas glándulas endócrinas y los tejidos linfoides. Este sistema regula funciones que no están bajo el control de la conciencia, como la función cardiovascular, la respiración, la digestión, la excreción, la temperatura corporal, el metabolismo, la sudoración, y otras secreciones exócrinas y aspectos de las funciones inmune y endocrina. Las vías eferentes del SNA la constituyen dos divisiones principales llamadas el sistema nervioso simpático (SNS) y el parasimpático (SNPS). Muchos tejidos están innervados por neuronas de ambas divisiones, las cuales tienen efectos mutuamente antagonísticos. En el SNPS los ganglios se localizan en el órgano efector o próximos a éste, con pocas, si las hubiere, conexiones entre ellos. La organización del SNS es más compleja debido a que los ganglios, en su mayoría se encuentran próximos a la médula espinal (paravertebral), estrechamente interconectados. La respuesta autónoma está fuertemente regulada por centros específicos en el SNC. Estos centros reciben señales de una variedad de vías nerviosas centrales ascendentes y descendentes, las cuales a su vez, pueden ser influenciados por un amplio rango de estímulos físicos, emocionales y ambientales, al igual que por cambios en el medio fisiológico. El principal centro de mediación y control de las señales es el hipotálamo, el cual manda impulsos a las neuronas eferentes autónomas. De esta forma, el hipotálamo influye en la función autónoma mediante un mecanismo diferente al que emplea para controlar la función de la pituitaria.

Las fibras pregangliónicas del SNS y del SNPS utilizan acetilcolina como neurotransmisor. El principal producto de la médula adrenal es la adrenalina o epinefrina, aunque pequeñas cantidades (20%) de noradrenalina o norepinefrina, se liberan a la circulación. Las hormonas así como la estimulación nerviosa están involucradas en la síntesis normal de catecolaminas por la médula adrenal. Las funciones de dichas catecolaminas en sus tejidos blanco,

se llevan a cabo por medio de adrenoceptores específicos, de los cuales se han identificado 5 subclases especiales (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , y β_3). La liberación de catecolaminas es una forma de adaptación dirigida a preservar la vida, preparando al individuo a "pelear" o "huir", e incrementa la actividad física (locomotora) y mental. Las respuestas más comunes son la dilatación de las pupilas (contracción del músculo radial del iris mediada por adrenoceptores- α_1), sudoración excesiva (estimulación de colinoceptores muscarínicos), erección de los folículos pilosos (mediada por adrenoceptores- α_1), y temblores (aumento en la contracción del músculo esquelético mediada por adrenoceptores- β_2). Además, existe amplia evidencia de que los órganos linfoides y los leucocitos son blanco del SNA.

Los tejidos más especializados en el sistema inmune los constituyen la médula ósea y el timo (tejidos linfoides primarios), el bazo y los ganglios linfáticos (tejido linfóide secundario), y los tejidos linfoides asociados a las mucosas incluyendo las amígdalas y las placas de Peyer. Sin embargo, otros tejidos y glándulas también contribuyen a diversas actividades inmunológicas. Estos incluyen a las glándulas lagrimales (secreción de inmunoglobulinas), las glándulas submandibulares (integridad del tracto intestinal), y el hígado (síntesis de proteínas de fase aguda). Dichos tejidos contienen fibras nerviosas aferentes (sensoriales) y eferentes (autónomas). Estas conexiones permiten la regulación neural homeostática de las respuestas inmunes adaptativas.¹⁶ Existe evidencia de que los compartimentos parenquimatosos de los tejidos linfoides están innervados, lo que sugiere que el SNA regula las respuestas inmunes directamente a través de contactos celulares con células del sistema inmune, células del estroma, y células accesorias.

La presencia de receptores específicos en los linfocitos para una variedad de neuropéptidos (incluyendo a la sustancia P, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo inmunoreactivo, y opioides) y catecolaminas (adrenoceptores α_1 , α_2 , y β_2), se ha demostrado mediante perfiles farmacológicos y estudios de unión de ligandos.

Los agonistas para los adrenoceptores- β pueden inhibir una serie de reacciones inmunes celulares que incluyen la proliferación de macrófagos y linfocitos, la actividad de las células NK, la producción de citocinas por macrófagos (también mediada por adrenoceptores- α), y la expresión de receptores para

interleucina-2 en linfocitos como respuesta a mitógenos. Por el contrario, la inmunidad humoral puede mejorarse por la actividad de las catecolaminas; la secreción de IgM específica de antígeno se incrementa por la activación de los adrenorreceptores- β_2 , y la latencia de la respuesta máxima de anticuerpos se disminuye mediante la activación de los adrenorreceptores- α . Además, la adhesión celular de los linfocitos a las células endoteliales disminuye por agonistas de adrenorreceptores- β_2 , y por lo tanto podrían contribuir a la alteración de la circulación de linfocitos inducida por el estrés. En suma, la respuesta del sistema inmune a la activación simpática (generalmente mediada a través de adrenorreceptores- β_2), es de supresión con respecto a la respuesta inmune celular, y es potenciadora en relación a la producción de anticuerpos o respuesta inmune humoral.

Regulación neuroendocrina por el sistema inmune

Se ha demostrado que el sistema inmune también tiene la capacidad de modular al sistema neuroendocrino. Los leucocitos pueden producir muchas sustancias biológicamente activas, en particular la interleucina-1 (IL-1) α y β , la IL-2, la IL-6, la IL-8, el interferon-gamma, productos metabólicos lipídicos (eicosanoides, factor activador de plaquetas), aminas (histamina, serotonina), péptidos (substancia P, bradiquinina, angiotensina II, polipéptidos tímicos) y enzimas (fosfolipasa A_2).⁵ Todas estas moléculas pueden ser liberadas a la circulación y potencialmente pueden influenciar a la vía HPA y al sistema simpático. De las citocinas que pueden activar dichas vías, las más estudiadas son la IL-1, la IL-2, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α). Estas citocinas son producidas por el estrés inespecífico, debido a efectos patológicos ocasionados por infecciones o inflamación (dolor, hipotensión, hipoglucemia, ácido láctico), o a través de aferentes primarios nociceptivos y sensoriales que activan en forma refleja al hipotálamo,^{17,18} el cual es el principal sitio blanco de actividad de dichas citocinas. La acción de las citocinas depende de receptores específicos sobre las células blanco. Se han demostrado receptores de citocinas en el cerebro, en particular, en el hipotálamo, el hipocampo, la eminencia media, el tercer ventrículo y la pituitaria.^{19,20,21} Aunque existe mucha evidencia de que las citocinas que se

liberan a la circulación en una respuesta inmune tienen efectos en el cerebro, hay que considerar que las citocinas, las cuales tienen pesos moleculares en el rango de 17 a 26 kDa, no son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y no existe evidencia de algún mecanismo de transporte. Sin embargo, existen ciertas áreas importantes que se localizan fuera de la barrera hemato-encefálica como la eminencia media y el órgano vasculoso de la lámina terminal del tercer ventrículo, los cuales son sitios blancos para la acción de las citocinas liberadas en la circulación.¹⁷ Además, cualquier estímulo que induzca inflamación local podría en forma inespecífica incrementar la permeabilidad de la vasculatura cerebral.

Otro mecanismo por el cual las citocinas pudieran tener algún impacto en el cerebro, involucra las acciones de los prostanoides. Las citocinas secretadas en la circulación, pueden actuar a nivel del endotelio y podrían estimular la producción de citocinas por el SNC, mediante la activación de las funciones de los prostanoides. La producción hipotalámica de prostaglandinas, por ejemplo, se incrementa después de la administración de IL-1 β , IL-6 y TNF- α ^{22,23} o endotoxina.¹⁹ Las prostaglandinas, pueden transferir las señales inflamatorias periféricas a las neuronas hipotalámicas, lo cual puede inducir no sólo la liberación de citocinas en el cerebro, sino también la activación de la vía HPA y del sistema simpático.^{17,22,24,25,26,27,28}

Modulación opiatérgica del sistema inmune

Los opioides tienen la capacidad de mimetizar el efecto del estrés en la función inmune, debido a que estos activan al sistema neuroendocrino (figura 2). Los agonistas opioides representan a un grupo de drogas naturales, semisintéticas, o sintéticas, con la capacidad para aliviar el dolor, pero con el riesgo potencial para provocar dependencia física. En base a la estructura química, los opioides pueden ser derivados del fenantreno (morfina), de la fenilpiperidina (fentanil), del difenilheptano (metadona) y compuestos peptídicos (endorfina, encefalina, y dinorfina).^{29,30} Se ha demostrado que el uso de opioides afectan tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Durante el estrés, el cerebro induce la liberación de hormonas, tales como los glucocorticoides, que no sólo producen analgesia, sino tam-

Tipo de receptor opioide (aminoácidos)	Endógenos	Exógenos
μ (334-398)	β -endorfina β -neendorfina	Morfina DAMGO DAMEA, DLAB Fentanil Metadona Buprenorfina ^a Sulfentanil
δ (372)	Leu-encefalina Met-encefalina Deltorfina	SNC 80 ^b DPDPE DADLE
κ (380)	Dinorfina-A	U50, 488 U69, 593 Bremazocina

a. Opiode tipo agonista/antagonista.
b. SNC 80 (+) -4-((alfa R)-alfa-((2S, 5R)-4-allil-2, 5-dimetil-1-piperazinil)-3-metoxibenzil)-N, N-dietil-benzamida.

bién causan inmunosupresión.^{31,32,33} A su vez, las células del sistema inmune liberan citocinas que afectan al SNC.^{34,35} Se puede entonces inferir que una sustancia que afecte al SNC podría alterar también al sistema inmune y *viceversa*. Los opioides pueden afectar al sistema inmune a través de la vía HPA y del sistema simpático con la producción de glucocorticoides y catecolaminas respectivamente, o mediante la interacción agonista-receptor de agonista en la superficie de las células del sistema inmune.³³

Los opioides inducen la mayoría de sus efectos farmacológicos en el SNC, sin embargo, también interactúan con el sistema inmune alterando la función de los macrófagos, linfocitos y células NK, y de esta forma incrementan la susceptibilidad de los organismos a enfermedades infecciosas y cáncer.^{36,37,38} La actividad de los opioides depende de su unión a receptores de alta afinidad llamados μ , κ , y δ presentes en el cerebro y en las células del sistema inmune^{33,39,40} (Tabla II). En 1989, Weber y Pert demostraron que el sitio preciso de acción opioide en el cerebro para regular respuestas inmunes, estaba confinado a una región cerebral conocida como materia gris del periacueducto del mesencéfalo (periacueductal gray matter, PAG), pero no en otros sitios neuroanatómicos que contienen receptores de opioides como el núcleo arqueado, el hipotálamo anterior, la amígdala media o el hipocampo dorsal.⁴¹

Opioides como la morfina, la endorfina, la encefalina, la deltorfina, la dinorfina A, el fentanil y la

metadona, entre otros, alteran las funciones de los linfocitos, células NK y macrófagos, incluyendo la proliferación y la diferenciación, la citotoxicidad, la producción de citocinas y de anticuerpos, la fagocitosis, la quimiotaxis, y las vías de transmisión intracelular de señales.^{42,43,44} Los opioides pueden incrementar, suprimir, o no tener efecto alguno en las funciones de dichas células; estas diferencias se relacionan con el origen de las células, el tipo y dosis del opioide, la vía de administración, y la duración del tratamiento.⁴² La morfina (opioide alcaloide) muestra efectos inmunosupresivos; nosotros hemos observado que la microinyección de morfina en el PAG suprime las funciones de los linfocitos, las células NK, y los macrófagos (figura 3).^{42,43,44,45} El efecto inmunosupresor de la morfina se relacionó con un incremento en los niveles de ACTH y corticosteroides (figura 4).⁴⁶

Por largo tiempo se ha reconocido una asociación entre los niveles de opioides y exposición a los mismos y la incidencia de enfermedades, pero aún son necesarias investigaciones más rigurosas y en mayor número. Quizás el dato más convincente que asocia a los opioides con enfermedad tienen que ver con los patógenos microbiales. Observaciones iniciales con adictos a la heroína, reportaron un incremento en la incidencia de infecciones bacteriales, virales y protozoarias atribuibles al uso de agujas no estériles durante la inyección, más que una

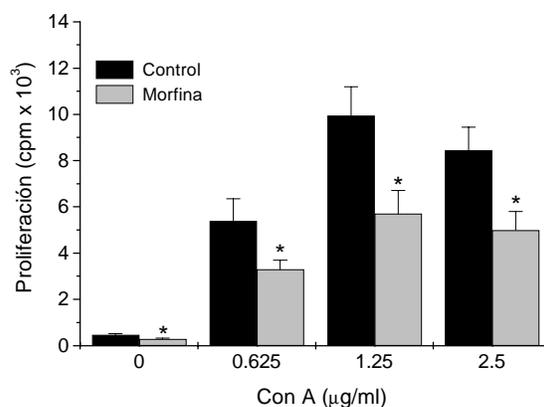


Fig. 3. Efecto de la morfina en la proliferación de células de timo. La proliferación de linfocitos de timo inducida por Con A, se determinó tres horas después de la administración de morfina o solución salina (control) en el PAG, mediante la incorporación de timidina tritiada. Los datos representan la media \pm el error estándar de la media de tres repeticiones por tratamiento (4 ratas por tratamiento). *, $P < 0.05$ al compararse con el control.⁴⁶

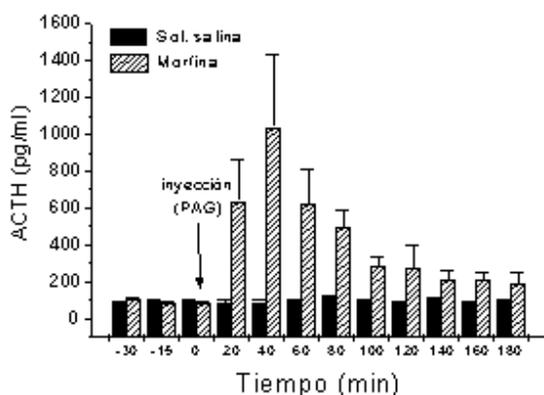


Fig. 4. Efecto de la morfina en los niveles plasmáticos de ACTH. Los niveles plasmáticos de ACTH se determinaron antes y después de la microinyección de morfina o solución salina en el PAG. Los datos representan la media \pm error estándar de la media de tres repeticiones por tratamiento, para cada grupo experimental de un experimento representativo. El análisis de medidas repetidas de ANOVA mostró una diferencia significativa entre el grupo control y el de la morfina ($F_{(2,9)} = 43929, p < 0.0001$).⁴⁶

inmunosupresión.⁴⁷ Durante los primeros años de la epidemia del SIDA, hubo una alta incidencia de seroconversión al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre drogadictos, lo que sugería una fuente accesible para la dispersión de la enfermedad.⁴⁸ Estudios *in vitro* muestran que la morfina y la heroína facilitan la replicación del VIH, por un mecanismo aún no bien definido,⁴⁹ mientras que los opioides alcaloides aumentan la patogénesis de un número de agentes microbiales en modelos animales.⁵⁰

Aunque el efecto indirecto de los opioides mediado por el sistema nervioso central ha demostrado ser inmunosupresivo, el efecto de ciertos derivados opioides ha mostrado inmunopotenciación *in vivo*.^{51,52,53} Nosotros hemos investigado el uso de opioides sintéticos no peptídicos como analgésicos no inmunosupresores, y hemos encontrado que opioides como la buprenorfina (opioides empleado en el tratamiento de la adicción a drogas) no altera la actividad de las células NK de bazo, linfocitos tímicos de bazo y macrófagos.⁴⁶ Además, el SNC80, un nuevo opioide no peptídico de tipo delta (figura 5), muestra efectos potenciadores en la respuesta proliferativa de linfocitos tímicos *in vivo*⁵² (figura 6), y en las funciones de macrófagos peritoneales.⁵³ Estas observaciones podrían tener impacto clínico en el tratamiento de enfermedades. Entender la ac-

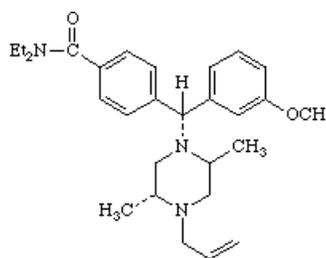


Figura 5. El agonista opioide sintético no peptídico, SNC80.

tividad moduladora de estos opioides, peptídicos y no peptídicos, endógenos y exógenos, en la función inmune, puede proporcionar beneficios clínicos y terapéuticos a pacientes inmunocomprometidos que sufren de enfermedades infecciosas como el SIDA, hepatitis B, y cáncer.

Conclusiones

El campo de interacciones neuroinmunes es un ejem-

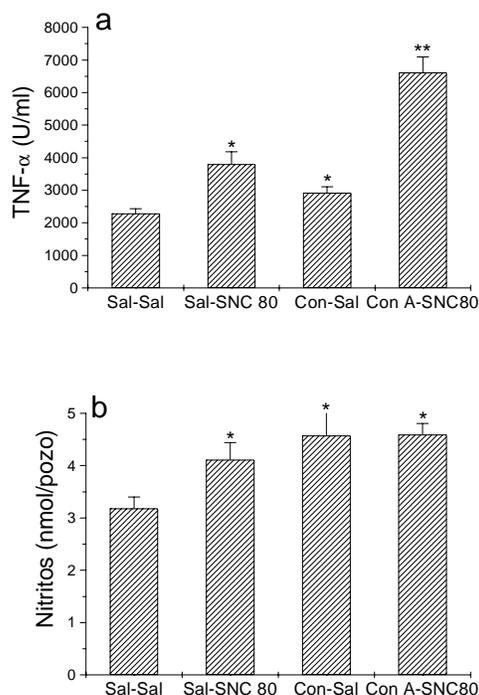


Fig. 6. Efecto del SNC 80 en la producción de TNF- α y óxido nítrico por macrófagos de bazo. Suspensiones de células de bazo/ml de ratas tratadas intravenosamente con SNC 80 y concanavalina A se incubaron por 4 h (TNF- α) y 72 h (nitritos) a 37°C, en presencia de LPS (25 ng/ml). Posteriormente se determinaron los niveles de TNF- α (a) y nitritos (b) en los sobrenadantes. **, $P < 0.001$; * $P < 0.01$ comparado con la respuesta de animales control inyectados sólo con solución salina.

plo fundamental de investigación interdisciplinaria que incluye a la inmunología, neurobiología, neuroendocrinología, y ciencias de la conducta. Los biomoduladores producidos por el sistema inmune podrían regular su propia expresión y la expresión de tales componentes en el sistema neuroendocrino y *viceversa*. El SNC expresa citocinas, mientras que el sistema inmune tiene la capacidad de producir neuropéptidos. Un entendimiento más preciso de los efectos de alteraciones en dichos sistemas que condicionan al organismo a ser más susceptible a enfermedades, podría esclarecer el cómo las perturbaciones en un sistema, tales como la estimulación neuroendocrina inducida por el estrés, afectan al sistema inmune en el desarrollo de enfermedades infecciosas, autoinmunes, inflamatorias y cáncer. La definición molecular y anatómica de los múltiples niveles de interacción de los sistemas inmune y neuroendocrino permitiría un diseño más racional de drogas para tratar enfermedades infecciosas y cáncer.

Resumen

El sistema inmune recibe señales del sistema nervioso central (cerebro) vía el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino. El sistema inmune, a su vez, envía información al cerebro vía citocinas. Este sistema de retroalimentación es vital para el funcionamiento adecuado del organismo en situaciones normales, y en aquellas en las que la homeostasis se ve perturbada, como en casos de estrés, consumo de drogas (terapéuticas o de abuso), enfermedades infecciosas y cáncer.

Palabras clave. sistema nervioso central, hormonas, sistema inmune, estrés, opioides.

Abstract

The immune system receives signals from the central nervous system (brain) via the autonomous nervous system and the endocrine system. In turn, the immune system sends signals to the brain via cytokines. Such a feedback system is vital for adequate functioning of the body in normal situations, and in those in which homeostasis is altered as in the cases of stress, drug consumption (therapeutic or abuse), infectious diseases and cancer.

Keywords: central nervous system, hormones, immune system, stress, opioids.

Referencias

1. Monjan, A.A. y Collector, M.I. (1977). Stress induced modulation of the immune response. *Science* 196, 307-308
2. Keller, S.E. (1981). Suppression of immunity by stress: Effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science* 213, 1397-1400.
3. Ader, R., Cohen, N., Felten, D. (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345, 99-103.
4. Buckingham, J.C., Gillies, G.E., and Cowell, A.-M. (1997). *Stress, Stress Hormones and the Immune System*, New York, John Wiley & Sons.
5. Munck, A., Guyre, P.M., and Holbrook, N.J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr.Rev.* 5, 25-44.
6. Vacchio, M.S., Ashwell, J.D., and King, L.B. (1998). A positive role for thymus-derived steroids in formation of the T-cell repertoire. *Ann. NY Acad. Sci.* 840, 317-337.
7. Miller, A.H., Spencer, R.L., Pearce, B.D., Pisell, T.L., Azrieli, Y., Tanapat, P., Moday, H., Rhee, R., McEwen, B.S. (1998). Glucocorticoid receptors are differentially expressed in the cells and tissues of the immune system. *Cell. Immunol.* 186, 45-54.
8. Audhya, T., Jain, R., and Hollander, C.S. (1991). Receptor-mediated immunomodulation by corticotropin-releasing factor. *Cell. Immunol.* 134, 77-84.
9. Norbiato, G., Bevilacqua, M., and Vago, T. (1997). Glucocorticoids and the immune system in AIDS. *Psychoneuroendocrinology* 22 Suppl 1, S19-S25
10. Wilckens, T., and De Rijk, R. (1997). Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunol. Today* 18, 418-424.
11. Smith, E. M. Harbour D. V. Blalock J. E. (1987). Leukocyte production of endorphins. *Ann. NY Acad. Sci.* 496, 192-195.
12. Blalock, J.E., and Smith, E.M. (1980). Human leukocyte interferon: structural and biological

- relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 5972-5974.
13. Garza, H.H., Jr., and Carr, D.J. (1997). Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. *Chem. Immunol.* 69, 132-154.
 14. Owens, M.J., and Nemeroff, C.B. (1991). Physiology and pharmacology of corticotrophin releasing factor. *Pharmacol. Rev.* 43, 425-473.
 15. Payan, D.G., McGillis, J.P., Renold, F.K., Mitsuhashi, M., and Goetzl, E.J. (1987). Neuropeptide modulation of leukocyte function. *Ann. NY Acad. of Sci.* 496, 182-191
 16. Downing, J.E.G., and Kendall, M.D. (1996). Peripheral and central neural mechanisms for immune regulation through the innervation of immune effector sites. In: *The Physiology of Immunity*, 103-126. Edited by J.A.Marsh and M.D.Kendall, New York, CRC Press.
 17. Buckingham, J.C., Loxley, H.D., Christian, H.C., and Philip, J.G. (1996). Activation of the HPA axis by immune insults: roles of interactions of cytokines, eicosanoids and glucocorticoids. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54, 285-298.
 18. Turnbull, A.V., Lee, S., and Rivier, C. (1998). Mechanisms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis stimulation by immune signals in the adult rat. *Ann. NY Acad. Sci.* 840, 434-443.
 19. Rivier, C. (1995). Influence of immune signals on the hypothalamic-pituitary axis in the rodent. *Front. Neuroendocrinol.* 16, 151-182.
 20. Lapchak, P.A. (1992). A role for interleukin-2 in the regulation of striatal dopaminergic function. *Neuroreport* 3, 165-168.
 21. Takao, T., Hashimoto, K., and De Souza, E.B. (1995). Modulation of interleukin-1 receptors in the brain-endocrine-immune axis by stress and infection. *Brain Behav. Immun.* 9, 276-291.
 22. Terao, A., Kitamura, H., Asano, A., Kobayashi, M., and Saito, M. (1995). Roles of prostaglandins D2 and E2 in interleukin-1-induced activation of norepinephrine turnover in the brain and peripheral organs of rats. *J. Neurochem.* 65, 2742-2747.
 23. Katsuura, G., Gottshall, P.E., Dahl, R.R., and Arimura, A. (1988). Adrenocorticotropin release induced by intracerebroventricular injection of recombinant human interleukin-1 in rats: possible involvement of prostaglandins. *Endocrinology* 122, 1773-1779.
 24. Terao, A., Oikawa, M., and Saito, M. (1993). Cytokine-induced change in hypothalamic norepinephrine turnover: involvement of corticotropin-releasing hormone and prostaglandins. *Brain. Res.* 622, 257-261.
 25. Connor, T.J., Song, C., Leonard, B.E., Merali, Z., and Anisman, H. (1998). An assessment of the effects of central interleukin-1beta, -2, -6, and tumor necrosis factor-alpha administration on some behavioral, neurochemical, endocrine, and immune parameters in the rat. *Neuroscience* 84, 923-933.
 26. Alonso, R., Chaudieu, I., Diorio, J., Krishnamurthy, A., Quirion, R., and Boksa, P. (1993). Interleukin-2 modulates evoked release of [³H]dopamine in rat cultured mesencephalic cells. *J. Neurochem.* 61, 1284-1290.
 27. Zalcman, S., Green-Johnson, J.M., Murray, L., Nance, D.M., Dyck, D., Anisman, H., and Greenberg, A.H. (1994). Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2, and -6. *Brain Res.* 64, 40-49.
 28. Dunn, A.J., and Wang, J. (1995). Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation* 2, 319-328.
 29. Carr, D.J. (1991). The role of endogenous opioids and their receptors in the immune system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 198, 710-720.
 30. McEvoy, G.K. (1995). Opiate agonists. In: *American Hospital Formulary Service Drug Information*, Edited by McEvoy, G.K., Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists.
 31. Carr, D.J.J., Rogers, T.J., and Weber, R.J. (1996). The relevance of opioids and opioid receptors on immunocompetence and immune homeostasis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 213, 248-257.
 32. Adler, M.W., Geller, E.B., Rogers, T.J., Henderson, E.E., and Eisenstein, T.K. (1993). Opioids, receptors, and immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 335, 13-20.
 33. Roy, S., and Loh, H.H. (1996). Effects of opioids on the immune system. *Neurochem. Res.* 21, 1375-1386.
 34. Dafny, N., Prieto-Gómez, B., and Reyes-Vázquez, C. (1985). Does the immune system communicate with the central nervous system? Interferon modifies central nervous activity. *J. Neuroimmunol.* 9, 1-12.
 35. Felten, D.L. (1991). Neurotransmitter signaling

- of cells of the immune system: important progress, major gaps. *Brain Behav. Immun.* 5, 2-8.
36. Tubaro, E., Borelli, G., Croce, C., Cavallo, G., and Santiangeli, C. (1983). Effect of morphine on resistance to infection. *J. Infect. Dis.* 148, 656-666.
 37. Watson, R.R., Prabhala, R.H., Darban, H.R., Yahya, M.D., and Smith, T.L. (1988). Changes in lymphocyte and macrophage subsets due to morphine and ethanol treatment during a retrovirus infection causing murine AIDS. *Life Sci.* 43, v-xi
 38. Yeager, M.P., and Colacchio, T.A. (1991). Effect of morphine on growth of metastatic colon cancer in vivo. *Arch. Surg.* 126, 454-456.
 39. Grimm, M.C., Ben-Baruch, A., Taub, D.D., Howard, O.M., Resau, J.H., Wang, J.M., Ali, H., Richardson, R., Snyderman, R., and Oppenheim, J.J. (1998). Opiates transdeactivate chemokine receptors: delta and mu opiate receptor-mediated heterologous desensitization. *J. Exp. Med.* 188, 317-325.
 40. Lord, J.A., Waterfield, A.A., Hughes, J., and Kosterlitz, H.W. (1977). Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 267, 495-499.
 41. Weber, R.J., and Pert, A., (1989) The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression. *Science* 245, 190.
 42. Gómez-Flores, R., and Weber, R.J. (1999). Opioids, opioid receptors, and immune function. In: *Cytokines: Stress and Immunity*, 281-314. Edited by Plotnikoff, Faith, Murgu, and Good, Boca Raton, CRC Press, Inc.
 43. Gómez-Flores, R, Suo, J.-L., and Weber, R.J. (1998). Suppression of splenic macrophage functions after acute morphine action in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Brain Behav. Immun.* 13, 212-224.
 44. Gómez-Flores, R. and Weber, R.J. (1999). Inhibition of IL-2 production and downregulation of IL-2 and transferrin receptors on rat splenic lymphocytes following PAG morphine administration: a role in NK and T cell suppression. *J. Interferon Cytokine Res.* 19, 625-630.
 45. Gómez-Flores, R., and Weber, R. J. (1998d). Immunomodulation of macrophage functions by opioids. *Adv. Exp. Med. Biol.* 437, 13-19.
 46. Gómez-Flores, R. and Weber, R.J. (2000). Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology*, 48:145-156.
 47. Briggs, J.H., McKerron, C.G., Souhami, R.L., Taylor, D.J.E., and Andrews, H., (1967), Severe systemic infections complicating in "mainline" heroin addiction. *Lancet ii*, 1227-1231.
 48. Curran, J.W., Jaffe, H.W., Hardy, A. M., Morgan, W.M., Selik, R.M., and Dondero, T.J., (1988) Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. *Science* 239, 610-616.
 49. Peterson, P.K., Sharp, B.M., Gekker, G., Porteghese, P.S., Sannerud, K., and Balfour, H.H.Jr., (1990), Morphine promotes the growth of HIV-1 in human peripheral blood mononuclear cell cocultures. *AIDS* 4, 869-873.
 50. Hilburger, M.E., Adler, M.W., Truant, A.L., Meissler, J.J.Jr., Satishchandran, V., Rogers, T.J., and Eisenstein, T.K., (1997), Morphine induces sepsis in mice. *J. Infect. Dis.* 176, 183-188.
 51. Riley, M.E.; Anathan S.; Weber, R.J. (1998), Novel non-pepidic opoid compounds with immunopotentiating effects. *Adv Exp Med Biol* 437,183-7.
 52. Nowak, J.E., Gómez-Flores, R., Calderon, S.N., Rice, K.C., and Weber, R.J.(1998), Rat natural killer cell, T cell and macrophage functions after intracerebroventricular injection of SNC 80. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286, 931-937.
 53. Gómez-Flores, R.; Calderón S.N.; Rice, K.C.; Weber R.J. 2001. Activation of tumor necrosis factor- α and nitric oxide production by rat macrophages after *in vitro* exposure and intravenous administration of SNC 80. (En prensa, *Life Sciences*).