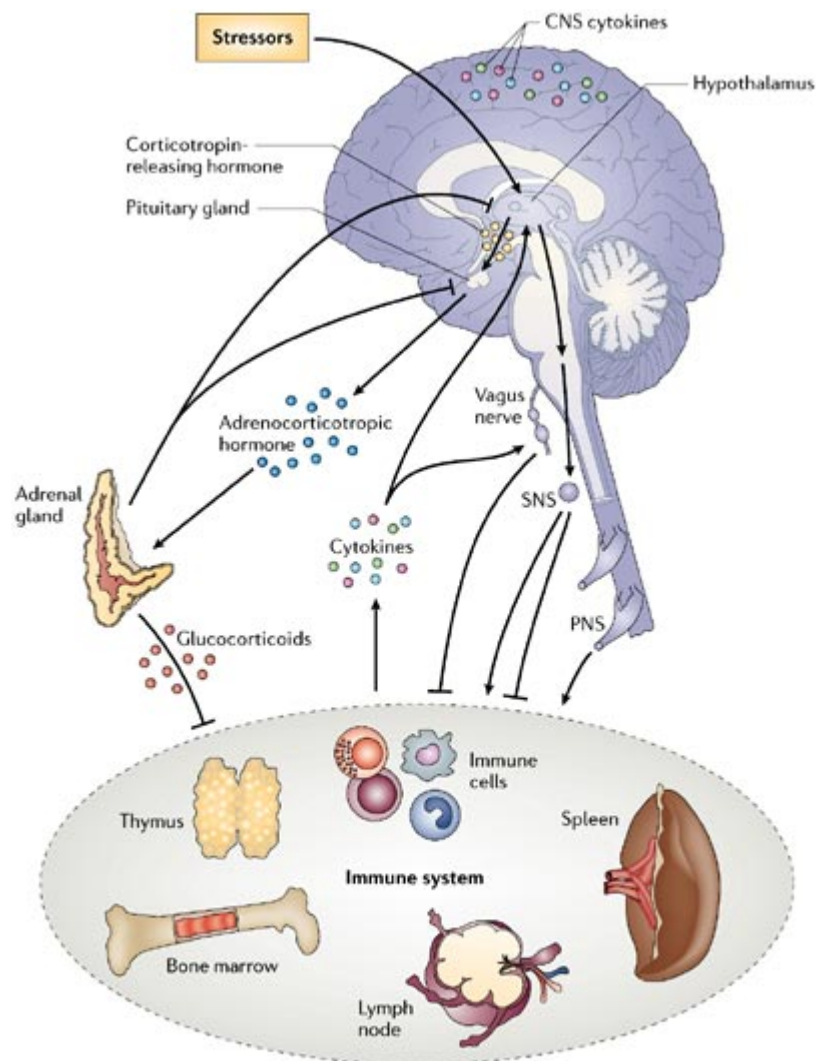


## INFLAMACIÓN Y SISTEMA NERVIOSO:

El sistema nervioso controla y modula la fisiología de la inflamación a través de la liberación de neurotransmisores (NT), mensajeros intercelulares liberados por las células de sistema nervioso (SN). Estos mensajeros se unen a receptores específicos de membrana de distintos tipos celulares del sistema inmunológico. A través de esta unión neurotransmisor-receptor de membrana, se modula la acción y función de las células inmunitarias involucradas en la inflamación (Maria G. Reyes-garcia et al., 2009).



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

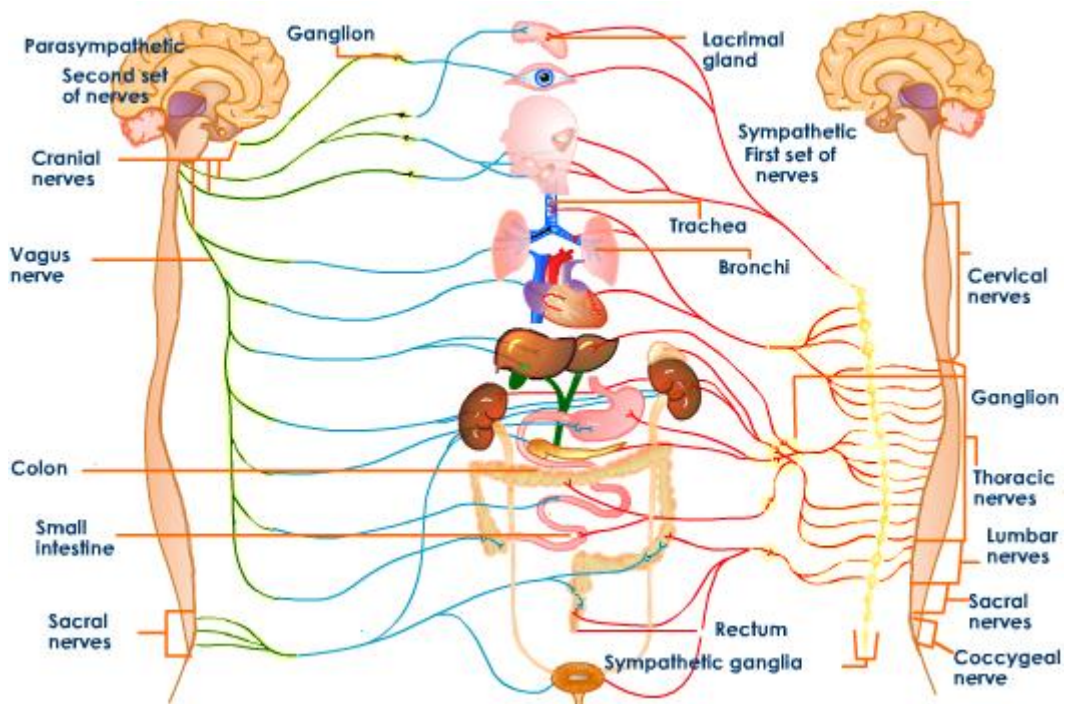
Referencia:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685252?dopt=Abstract&holding=np>

Durante el proceso inflamatorio los NT pueden actuar como pro o como antiinflamatorios, en función de las células que activen o según el tipo de receptor de membrana celular al que se unan. Para poder ejercer adecuadamente este control sobre la fisiología inflamatoria, el SN necesita apoyarse en otros sistemas del organismo, así intercambia información con el sistema inmune, con el cual a través de mediadores químicos establece una comunicación fluida que guía, en condiciones normales, la respuesta necesaria y precisa para conseguir la homeostasis. Para que se de la comunicación inter-sistémica entre SN y sistema inmune, existe un elemento clave aunque no único, los macrófagos. El SN también establece una comunicación fluida con el sistema endocrino a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en esta comunicación el elemento clave es el hipotálamo.

Los NT liberados por el SN controlan las funciones de las células del sistema inmune que intervienen en el proceso inflamatorio, y los mediadores químicos liberados por las células del sistema inmune estimulan las neuronas para modular las respuestas del SN frente a la inflamación, se establece así un mecanismo de comunicación bidireccional, que lleva a una regulación óptima de la respuesta inflamatoria (Dantzer and Kelley, 2007)

Dentro del sistema nervioso autónomo (SNA) encontramos una división entre sistema nervioso simpático, representado por la vía adrenérgica y dopaminérgica, y sistema nervioso parasimpático representado por la vía colinérgica.



El SN a través del SNA tendrá una acción pro o antiinflamatoria en función de la vía que utilice. En principio los estudios actuales otorgan una acción antiinflamatoria a la

vía colinérgica, y una acción proinflamatoria y antiinflamatoria a las vías adrenérgicas y dopaminérgicas. En función del momento en el que actúe variará su acción respecto a la inflamación, así en casos agudos y graves, como una sepsis, la norepinefrina, que en principio tendría una acción proinflamatoria, actuaría como antiinflamatoria, bloqueando la respuesta inflamatoria y asegurando la supervivencia del sistema. En condiciones de cronicidad, sin embargo, este mismo neurotransmisor tendría una acción proinflamatoria, contraria a la acción en casos agudos.

#### Vía adrenérgica:

El sistema nervioso simpático modula la inflamación a través de la liberación de catecolaminas (norepinefrina y epinefrina) que estimulan los receptores adrenérgicos situados en las membranas de las células del sistema inmune. La liberación de norepinefrina está inducida ante la presencia de un antígeno o el estrés, mientras que la liberación de epinefrina está mediada únicamente por el estrés (Virginia M. Sanders and Annemieke Kavelaars, 2007). Las células del sistema inmune tienen dos tipos de receptores de membranas sensibles a las señales que manda el sistema nervioso simpático, los receptores adrenérgicos alfa (1 y 2) y los receptores adrenérgicos beta (1-2-3). Distintos tipos de células presentan distinta proporción y densidad de estos receptores, así las células involucradas en la respuesta inmune innata como los macrófagos, expresan receptores adrenérgicos beta principalmente (Speid et al., 2004), y los linfocitos B y T involucrados en la respuesta inmune adaptativa expresan ambos receptores alfa y beta (Goins et al., 1991).

Estudios neuroanatómicos muestran que los principales órganos inmunes reciben inervación del sistema nervioso simpático, mientras que no existen evidencias de ninguna inervación parasimpática o vagal de estos mismos órganos. Así la principal vía de regulación de la función inmune en los órganos inmunes, como la proliferación, la producción de citoquinas, y la migración de linfocitos, proviene del SNS (Dwight M. Nance and Virginia M. Sanders, 2007). A nivel sistémico sí que existe una regulación por las dos ramas del SNA.

La activación aguda del SNS, por shock séptico o por estrés, y la liberación de su principal neurotransmisor la NE, inhibe la actividad de las células asociadas a la respuesta inmune innata (donde se incluyen el reclutamiento de células fagocíticas y la concentración de citoquinas al sitio de la infección que definen el proceso inflamatorio). Experimentos in Vitro con macrófagos, muestran como vía receptores adrenérgicos beta, la norepinefrina puede disminuir drásticamente la producción y secreción de TNF en respuesta a la presencia de endotoxinas (lipopolisacáridos), se observaron resultados parecidos con la IL-1. **Inserta referencia falta esta**. Estudios in vivo con ratones de laboratorio y humanos demuestran que este efecto antiinflamatorio de la norepinefrina desaparece con el tiempo (unos 14 días) debido a la desensibilización de los receptores adrenérgicos beta al neurotransmisor, ocupando estos nuevos receptores de membrana, y ejerciendo una nueva acción proinflamatoria.

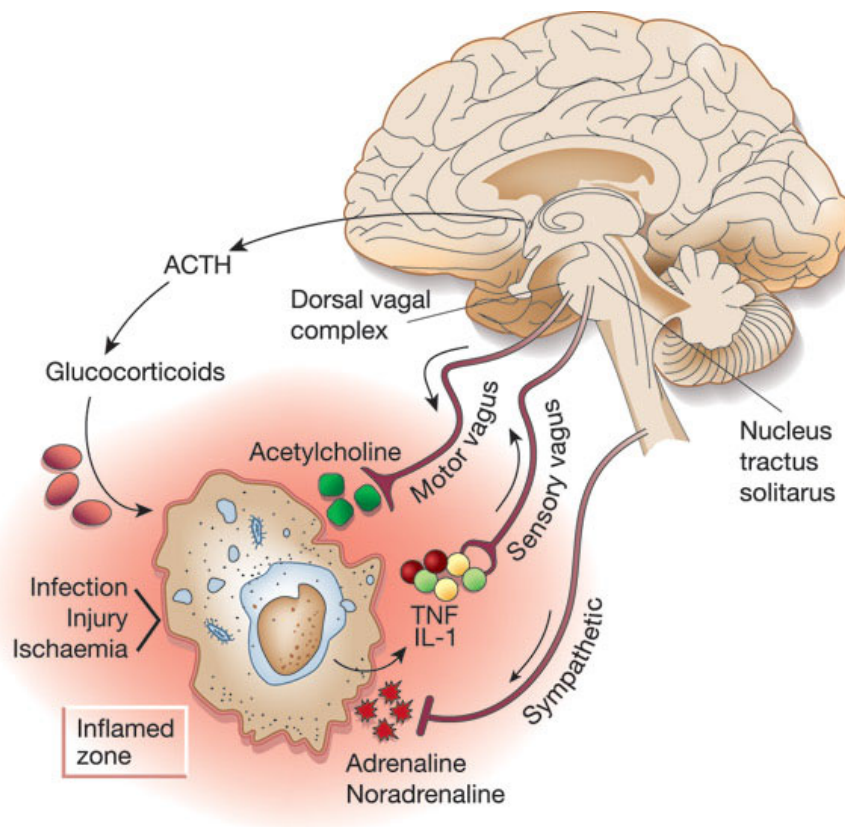
En resumen, en casos agudos el sistema nervioso simpático ejerce una acción antiinflamatoria temporal, mediante la inhibición de la producción y liberación de

citoquinas proinflamatorias. Mientras que en casos crónicos el sistema nervioso simpático ejerce una acción proinflamatoria, permitiendo y favoreciendo la liberación de mediadores químicos que promueven la inflamación.

Via colinérgica:

El sistema nervioso parasimpático modula la inflamación a través del nervio vago y de la liberación de su principal neurotransmisor, la acetilcolina, que ejerce una acción antiinflamatoria. En las células del sistema inmune se han descrito dos tipos de receptores sensibles a la acetilcolina, denominados muscarínicos y nicotínicos. Se ha visto que los receptores nicotínicos tienen un mayor efecto inhibitor sobre la liberación de citoquinas proinflamatorias que los receptores muscarínicos (Luis Ulloa et al., 2005).

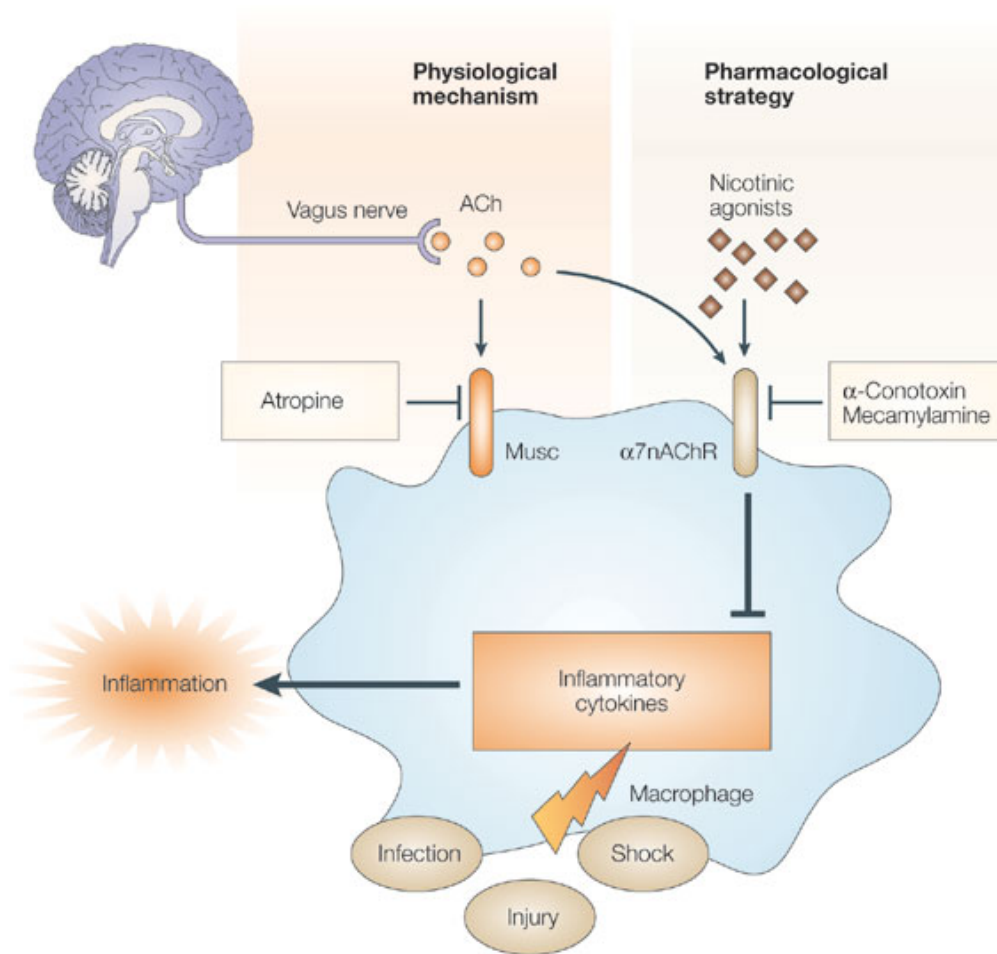
Las terminales aferentes del nervio vago envían señales de la periferia a determinadas estructuras del sistema nervioso central, estas interpretan la información y vía terminales eferentes, modulan la fisiología inflamatoria. Es la denominada *cholinergic anti-inflammatory pathway* (Valentin A. Paulov and Kevin J. Tracey, 2005).



A través de esta vía, la activación por parte de la acetilcolina de la *subunidad  $\alpha 7$  del receptor nicotínico* de determinadas células del sistema inmune, ejerce una acción de inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias. Existen estudios donde se describe la disminución de la liberación de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 por parte de los macrófagos en humanos ante presencia de endotoxinas (lipopolisacáridos) después de la activación de los receptores nicotínicos. Sin embargo, en estos mismos estudios no se vio ningún cambio en la liberación de IL-10, con efecto antiinflamatorio (M. Rosas-Pallina and Kevin J. Tracey, 2009)

**AÑADE BIBLIOGRAFIA : *Nature* 421, 384-388 (23 January 2003)**

También se ha descrito el rol inhibitorio de la inflamación por el nervio vago a través de la regulación que ejerce este importante nervio en la liberación de pepsinógeno, gastrina, somatostatina, leptina e histamina, sustancias todas ellas que pueden modular la inflamación.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
**Nature Reviews | Drug Discovery**

REFERENCIA *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 673-684 (August 2005)

El sistema nervioso parasimpático utiliza dos mecanismos, uno directo y otro indirecto, para ejercer su actividad inhibidora sobre las citoquinas proinflamatorias liberadas por los macrófagos. En la primera, la presencia de citoquinas proinflamatorias estimula los terminales eferentes del nervio vago, ante esto se libera acetilcolina que se une a receptores nicotínicos de los macrófagos bloqueando la ruta de liberación de señales proinflamatorias. El segundo mecanismo consiste en una ruta con feedback negativo que empieza cuando las citoquinas proinflamatorias estimulan las vías aferentes sensoriales del nervio vago, esta estimulación activa una respuesta refleja a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que libera ACTH y glucocorticoides con marcado efecto antiinflamatorio.

-GABA (ácido aminobutírico):

Su acción antiinflamatoria la ejerce actuando sobre receptores específicos en linfocitos y macrófagos periféricos (Maria G. Reyes-garcía et al., 2007). En macrófagos reduce su actividad proinflamatoria inhibiendo la producción de IL-6, este efecto inhibitorio podría también modificar la estimulación mediada por la IL-6 al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal e indirectamente modificando la secreción de glucocorticoides. En linfocitos la respuesta antiinflamatoria estaría asociada a una reducción de una respuesta proliferativa de CD8 (Bjurstrom et al., 2008) y a una reducción de la liberación de IL-6 (Maria G. Reyes-garcía et al., 2004; Roach et al., 2008).

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572809002987>

Y ADEMÁS PUEDES AÑADIR ( IGUAL YA LO TENÍAS PENSADO Y ME ESTOY ADELANTANDO)

Neuropéptidos : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16059661>